

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 9 (246) Сентябрь 2015

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (246) 2015

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
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

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, 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; 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

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th 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

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. 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.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Lagvilava G., Gvenetadze Z., Toradze G., Devidze I., Gvenetadze G. SURGICAL TREATMENT OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONE TRAUMAS IN PROGRESS OF CONCOMITANT TRAUMATIC CRANIOFACIAL INJURIES	7
Koridze Sh., Kintraia N., Machavariani P. CESARIAN SECTION - HIGHER RATE AND HIGHER CHALLENGES	13
Tchiokadze Sh., ³Galdava G. CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF DEVELOPMENT OF ANTISPERM IMMUNITY IN INFERTILE MEN	18
Коридзе Х.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА.....	22
Ифтодий А.Г., Козловская И.М., Давыденко И.С., Тюленева Е.А., Бесединская Е.В. МОРФОГЕНЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АНОДЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ АНАЛЬНЫМИ ТРЕЩИНАМИ.....	26
Мустафин Р.А., Бакиров А.Ж. ОЦЕНКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ.....	31
Prysyazhnyuk V. PRO12ALA POLYMORPHISM ASSOCIATION OF PPAR- γ GENE WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES.....	35
Barabadze E., Burkadze G., Munjishvili V. DISTRIBUTION OF THYROID PATHOLOGIES IN DIFFERENT AGE GROUPS IN GEORGIA	41
Цибадзе А.Д., Чиквадзе Э.Н., Кацитадзе А.Г., Квачадзе И.Д., Цхведиани Н.В., Чиквиладзе А.З. ВИДИМЫЙ СВЕТ И КОЖА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)	46
Dvali N., Chkhartishvili N., Sharvadze L., Karchava M., Tsertsvadze T. MOLECULAR TRACING OF HETEROSEXUAL HIV-1 TRANSMISSION IN GEORGIA.....	54
Khundadze M., Mkheidze R., Geladze N., Bakhtadze S., Khachapuridze N. THE CAUSES AND SYMPTOMS OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN (REVIEW)	59
Adeli M., Hendaus M., Imam L., Alhammadi A. THE IMPORTANCE OF EDUCATING PEDIATRICIANS ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS: A TERTIARY HOSPITAL EXPERIENCE.....	66
Vadachkoria Z., Dzidziguri L., Bakuradze E., Modebadze I., Oganezovi N., Mikadze M., Dzidziguri D. COMPARATIVE STUDY OF GROWTH INHIBITORY PROTEIN COMPLEX DERIVED FROM DIFFERENT FORMS OF CHILDREN HEMANGIOMA.....	73
Kikodze N., Mazmishvili K., Iobadze M., Rekhviashvili Kh., Nanava N., Pantsulaia I., Mizandari M., Janikashvili N., Chikovani T. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CURRENT AND PROSPECTIVE IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGIES.....	78

Гринцова Н.Б., Васько Л.В., Киптенко Л.И., Гортинская А.Н., Мурунец Н.А. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ СОСУДИСТОГО И КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ СУЛЬФАТОВ МЕДИ, ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА	84
Худавердян А.Д., Сароян М.Ю., Худавердян Д.Н. РЕАКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ИХ ОНТОГЕНЕЗА	91

SURGICAL TREATMENT OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONE TRAUMAS IN PROGRESS OF CONCOMITANT TRAUMATIC CRANIOFACIAL INJURIES

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

*Tbilisi State Medical University, Department of Maxillofacial Surgery,
"High Technology Medical Center, University Clinic", Ltd, Georgia*

Maxillofacial traumas refer to the common injuries showing the tendency of constant growth. Diagnostics and treatment of maxillofacial injury concomitant to traumatic brain injuries still remain problems of emergency medicine. This group of patients belongs to the category of serious complex cases as traumatic injuries of facial skeleton, especially its upper and middle zones are often accompanied with brain injuries, including vision and auditory organs [7,8].

At concomitant craniofacial injuries, expressed severe health disturbances will determine the importance of their early and effective rehabilitation [5,7]. Literary data on the rate of combined craniofacial traumatic injuries, varying within the range from a few percent to 100%, might be caused by non-uniform approach of the authors to the diagnostics of traumatic brain injuries, differences in ages of patients and placement of patients in hospitals of different profiles [1,10].

Complexity of facial bone fractures ranges from simple, without bone displacement, to complex fragmentary fractures with displacement and expressed deformities, which often was the cause of complications and adverse outcomes.

Complexity of traumatic brain injury varies from mild concussion of the brain to open penetrating craniocerebral injury [5,11].

At concomitant craniofacial injuries, the treatment is provided by the specialists of different profiles such as: neurosurgeons, maxillofacial surgeons, ophthalmologists, but not always consistently and effectively. Choice, sequence, and selection of conducted surgical interventions provided by some specialists of narrow profile often do not correspond to the quality and degree of the injury.

Refusal to perform early reconstructive surgeries on face skeleton is often motivated by the fact of brain injury. In this regard, gross deformations and/or large defects of bone tissue, determining amount of cosmetic and functional deficits in later period of traumatic injury, might be formed in these patients.

Recently, new evidences concerning to the early, one-moment successful surgeries on face skeleton in patients with severe craniofacial traumatic injuries, occurred [8,9]. The methods of open reposition of fractured fragments of face skeleton and strong fixation by titanium mini- and microplates are more and more widely used. There are the works describing successful using of bone autografts at acute phase of the traumatic injuries. Open reposition with strong fixation of face skeletal fragments is considered as an important anti-shock measure at the same time preventing development of severe post-traumatic deformations that often causes disability and decrease of quality of life in patients [12].

Development of inflammatory processes in progress of craniofacial traumas, concomitant to the injuries of upper and middle facial zones, is considered as dangerous complication. At concomitant facial injuries, damaged accessory sinuses of the nose are considered as the most common cause for development of inflammatory complications. In addition to the traumas of nasal accessory sinus walls, their outflow channels are damaged as well, leading to the sinuses filled with blood. Afterwards, due to the disturbance of evacuation process of accessory sinus content, appropriate conditions for passing hemolysis to pyosinus will be created [6]. A disturbance in the evacuation of the contents of nasal accessory sinuses is caused not only by dysfunction of channels and passages, but horizontal position of the patients for a long period of time, artificial ventilation of lungs due to the severe state and suppressing ciliary epithelium function. Accessory sinuses of nose are considered as the main sources for development of generalized infectious complications at craniofacial injuries [2,5].

The risk of infectious complications and degree of influence of infectious inflammatory destruction on the progress of traumatic diseases directly correlates with severity of trauma. Prolonged artificial lung ventilation, in its side, leads to the disturbance in aeration of nasal accessory sinuses and development of respiratory sinusitis, sometimes without traumatic injuries in this anatomical area. Especially high risk of developing such complications might be revealed in the patients with background chronic diseases of the nose and its accessory sinuses.

The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of the upper and middle facial zone injuries concomitant to craniocerebral traumas. For this reason should be conducted: a full clinical examination of the patients immediately after admission to the hospital (within 23 hours), consultations to detect the priority of surgical intervention according to the severity and localization of the injury and taking into consideration the obtained data to perform early reconstructive surgeries. For prevention and treatment of inflammatory processes, developed due to the traumatic injuries, in addition to sanation of nasal accessory sinuses to start administration of intra-arterial infusions of medicines improving microcirculation [3,4] (administering antibiotics and medicines into external carotid arteries).

Material and methods. In 2012-2015, 207 patients with concomitant craniofacial injuries who underwent surgical treatment were observed; among them 176 were men and 31 - women.

According the obtained data most patients were males and capable of working age. The most common causes of trauma - rode accidents and violent injuries. The patients were admitted to the hospitals as emergency cases within the several to 24 hours after the trauma. The admitted patients were provided with the consultations of neurosurgeon, maxillofacial surgeon, oculist, resuscitator and other specialists (traumatologist, surgeon). Instrumental diagnostics was carried out on Multispiral three-dimensional computed tomography (CT). Face skeleton and craniocerebral injuries of various quality and severity were revealed in all cases.

According to primary localization, severity and priority of surgical intervention, our patients conventionally were divided into 3 groups: I group - acute and complex craniofacial injuries; the skull as well as upper and middle facial zones (subcranial and frontobasal fractures - 65 patients) were injured.

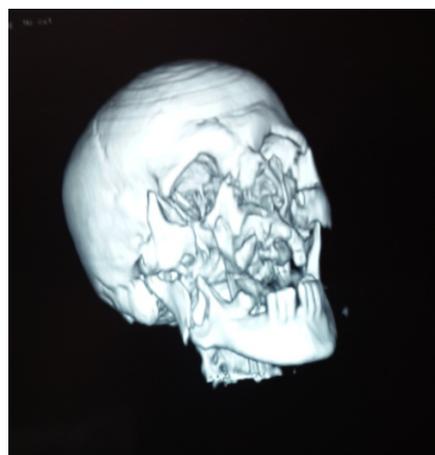
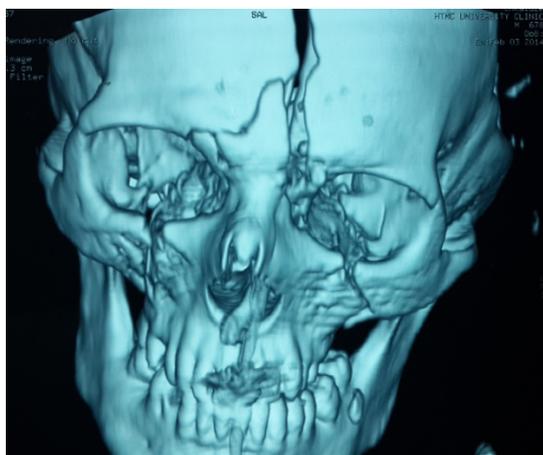


Fig. 1,2. CT-scanning of Craniofacial bones. Injured as skull bones as well as upper and middle facial zones (craniofacial fracture)

Table 1. Distribution of studied patients by age and sex was as follows

Age	Number of Patients (abs. number)			%
	Male	Female	all	
16-20	12	5	17	8.2
21-30	38	10	48	23.1
31-40	34	11	45	21.7
41-50	39	4	43	20.7
51-59	53	1	54	26.3

Table 2. Distribution of the patients according to the causes of trauma was as follows

Causes of Trauma	Number of Patients (abs. number)			%
	Male	Female	all	
Aoad accident	39	31	70	33.8
Violent trauma	55	-	55	26.5
Fall from heights	19	-	19	9.1
Occupational injury	24	-	24	11.6
Sports injury/trauma	39	-	39	19.0

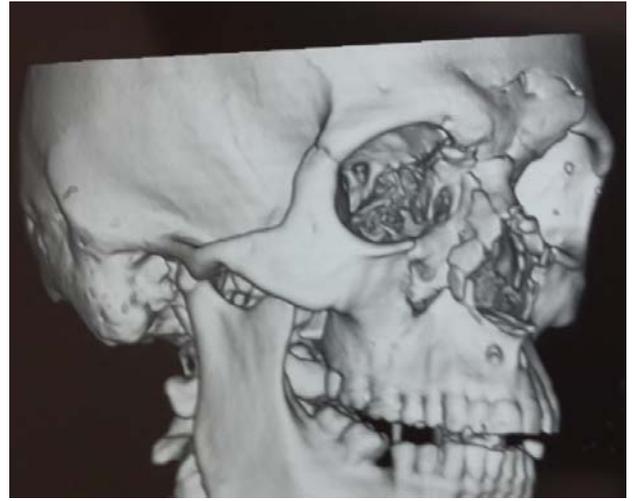


Fig. 3, 4. CT-scanning of Craniofacial bones. Multiple and severe injury of bones of middle facial zone, skull closed trauma. No neurosurgery is recommended (subcranial fracture)

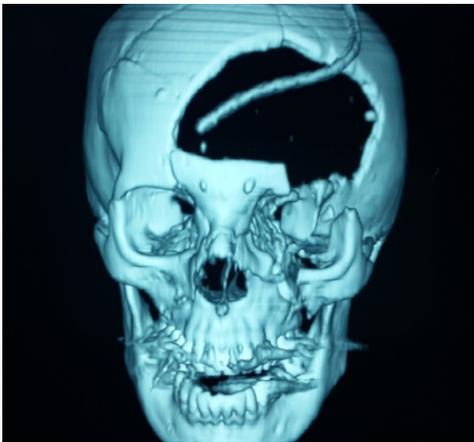


Fig. 5, 6. Craniofacial bones. Severe injury of skull bones, and comparatively mild injury of facial bones (craniofacial, frontobasal fractures)

II group - complex injuries of upper and especially middle facial zones (multiple facial bones and displaced fractures, sometimes defects of bone tissue), accompanied with skull closed trauma and no indications for neurosurgical intervention (subcranial fracture – 80 patients).

III group – on the background of complex head injury (intracranial hematoma, depressed skull fracture, profuse nasal rhinorrhea, hypertensive/tensus pneumocephalia), the injuries of face bones are less severe of (injury of one or two anatomic sites with displacement of fractured fragments but without defect of bone tissue defects (craniofacial fracture - 62 patients).

Urgent surgeries were conducted in 170 patients. Early secondary surgery was performed in 17 of primarily deferred 20 cases, or due to residual results of the past craniofacial trauma.

Simultaneous joint surgical intervention was performed in I group of patients by neuro- and maxillofacial surgeons.

In the first stage, according to the obtained data, neurosurgeon eliminated the sites of traumatic brain injuries and compression (compressed skull bone fractures, bruised sites on the brain), after which reconstructive surgery of the face was performed.

Options of surgical approaches at craniofacial fractures will be determined by requirement that the zone of interference to be free for providing manipulations and visual control. For this purpose, coronary section (various options of coronary section), lower and outer edges of the eye, the base of the nose and intraoral sections were used.

In group II, the surgeries were performed only on face skeleton immediately or at primary emergency period of time, depending on the status of closed-head injuries.

In III group, a priority was always given to neurosurgery (with vital signs). The surgery on face skeleton was conducted at deferred period of time (after stabilization of the patient's overall health status).



Fig. 7. CT scanning of skull and facial bones. Joint surgical intervention on the skull and facial skeleton

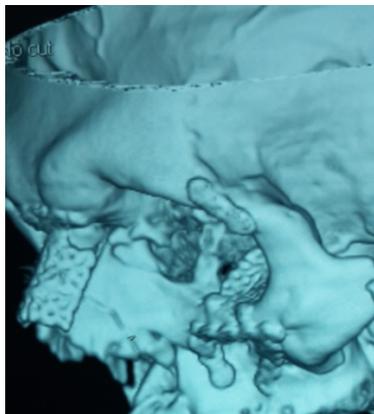


Fig. 8. CT scanning of face and skull. Surgery performed only on facial skeleton



Fig. 10, 11. Reconstruction of bone defects using a titanium mesh cage



Fig. 9. Craniofacial post-traumatic deformity at later period of time

Reposition of the fractured facial bone fragments was performed in an open way and fixation was carried out by titanium plates and screws. Fractured bone fragments were retained maximally, in case of bone defects, titanium mesh cage was used.

At multiple fractures, reposition of the fragments and fixation sequence was as follows: zygomatico-orbital complex (zygomatic arch, zygomatico-frontal sutures, the lower edge of the eye rim), lateral support of zygomatico-maxilla, other injuries of upper jaw, nose-orbital-riddled complex. A final stage of surgery on face areas was prevention of post-traumatic inflammatory processes. For this purpose, sanitation of accessory sinuses of the nose was performed. To create high concentrations of medical preparations (antibiotics; drugs, improving microcirculation) in the affected areas of maxillofacial region, their intra-arterial administration was conducted.

Through the temporal artery, 1 cm in front to the ear line/stream, catheterization of external carotid arteries was performed, uni- or bilaterally at the length of 6-8cm (according to the localization and severity of trauma). Antibiotics were administered intra-arterially in every hour.

Before and after administration of antibiotics the catheter was cleaned by mixture of heparin/saline. The catheter was placed in artery for 5-7 days.



Fig. 12. Catheter placed in external carotid artery

On the background of intra-arterial infusions of medical preparations, monitoring of the state (dynamics) of blood flow and microcirculation process in soft tissues of the face was performed by Ultrasound Dopplerography. After the above-mentioned surgical procedures, deterioration in the course of brain injury was not observed in any patients. In progress of trauma, no increase in focal/general symptomatic, or complications, caused by inflammatory processes have been fixed. Esthetic and functional results, obtained after the surgeries of maxillofacial area, were assessed as good and satisfactory. The obtained data again indicate to the fact that at concomitant craniofacial traumas, reconstructive surgeries (including neurosurgeries) are recommended to be performed at the earliest period of time. This allows obtaining the maximum functional and aesthetic results and minimizing post-traumatic deformations. Differentiated surgeries on facial bones do not cause worsening in the course of brain injury. To fix fractured bone fragments (like face bones and calvaria), an application of titanium grafts not causing any complications even at penetrating craniocerebral injuries, will be sufficient. In progress of craniofacial traumas, early sanitation of accessory sinuses of the nose and infusions into external carotid arteries are considered as reliable preventive methods and protection.

REFERENCES

1. Бухер М.М., Сакович В.П., Цех Д.В. Современные подходы к хирургическому лечению краниофациальной травмы. *Гений ортопедии* 2011; 3: 33-37.
2. Гунько В.И., Худаибереженов Г.Г. Воспалительные и травматические повреждения верхнечелюстного синуса и методы их хирургического лечения. *Техно-*

логии XXI века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Тверь: 2008; 42-43.

3. Кондратьев А.А. Применение метода длительной внутриартериальной инфузии в комплексе лечения нарушения церебральной гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме. *Д. Успехи современного естествознания* 2005; 2: 80-81.
4. Королева А.М. Клинико-морфологическое обоснование применения регионарной инфузии для активации респираторного процесса. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии* 2009; 30(3): 15-22.
5. Мадай Д.Ю., Головкин К.П. Хирургическая тактика у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой челюстно-лицевой области. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2007; 1(17): Приложение (часть II): 585-586.
6. Медведев Ю.А., Шаманова Л.С., Соловьева А.А. Реконструкция стенок верхнечелюстного синуса при переломах средней зоны лицевого черепа. *Российская ринология* 2011; 2: 37-39.
7. Христофорандо Д.Ю. Черепно-лицевая травма, структура, диагностика, лечение, *Куб. мед. вестн.* 2011; 5: 71-73.
8. Шалумов А.З., Левченко О.В., Куртовская Н.Ю., Крылов В.В. Хирургия сочетанной черепно-лицевой травмы. III конгресс московских хирургов: Неотложная и специализированная хирургическая помощь. Тезисы докладов Конгресса. Москва, 14-15 мая, 2009. М.: ГЕОС; 2009; 97-98.
9. Шалумов А.З., Левченко О.В., Куртовская Н.Ю., Крылов В.В. Хирургическое лечение краниофациальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Вопросы челюстно-лицевой, пластической хирургии, имплантологии и клинической стоматологии* 2012; 5-6: 49-57.
10. Hardi N., Kuttnerberger J. *Craniofacial trauma: Diagnosis and Management*. Berlin, Springer: 2010; 278.
11. Kim D.W. Facial trauma, maxillary and le fort fractures. Article last updated. Jun. 2006.
12. Medvedev Y., Shamanova Y., Basin E. Orbital floor reconstruction with nicelid titanium tissue. XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery-Croatia, Dubrovkin K. 11-15 September, 2012; 74.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONE TRAUMAS IN PROGRESS OF CONCOMITANT TRAUMATIC CRANIOFACIAL INJURIES

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

Tbilisi State Medical University, Department of Maxillofacial Surgery, "High Technology Medical Center, University Clinic", Ltd, Georgia

In 2012-2015, 207 patients with concomitant craniofacial injuries, who underwent surgical treatment, were ob-

served; among them 176 were men and 31- women. Age of the patients ranged from 16 to 60 years. According to localization and severity of trauma and a priority of surgical intervention, the patients conventionally were divided into 3 groups by the authors: I group (65 patients) - craniofacial injuries; the skull as well as upper and middle areas of face (subcranial and frontobasal fractures) were affected (fractured). II group (80 patients) – severe traumatic injuries of upper and especially middle zones of the face, accompanied with closed craniocerebral trauma, no need in neurosurgery. III group (62 patients) –on the background of serious head traumas, the injuries of face bones were less severe (injury of one or two anatomic areas with displacement of fractured fragments but without bone tissue defects).

According to the obtained results a priority was always given to the neurosurgery (vital testimony).The reconstructive surgeries on face skeleton was conducted in combination involving neurosurgeons (I group patients).

Reconstructive surgeries of facial bones were conducted in the patients of II group, immediately or at primary deferred period of time but in the patients of III group the

surgical procedures for removal of early secondary or traumatic residual fractures have been performed.

Reposition of the fractured facial bone fragments was performed in an open way and fixation was carried out by titanium plates and mesh cage (at bone tissue defect).

For prevention and elimination of post-traumatic inflammatory processes, the final stage of surgical intervention was: sanation of nasal accessory sinuses and catheterization (5-7 days) of external carotid arteries for administration of antibiotics and other medical preparations.

Early and differentiated approach to face injuries, worsening in the course of cranioccephalic trauma was not revealed in any patient; there was no evidence of development inflammatory processes in traumatic regions; esthetic and functional results obtained after the surgeries of maxillofacial area were assessed as good and satisfactory.

Keywords: craniofacial trauma, traumatic brain injuries, upper facial zone injury, middle facial zone injury, reconstructive intervention, early surgical treatment, intra-arterial infusions.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕЙ И СРЕДНЕЙ ЗОН ЛИЦА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВЫХ ТРАВМАХ

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

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент челюстно-лицевой хирургии, ООО "Центр высоких медицинских технологий, университетская клиника", Грузия

В 2012-2015 гг. наблюдались 207 больных с сочетанными черепно-лицевыми травмами, среди них мужчин - 176, женщин - 31. Возраст больных колебался в пределах от 16 до 60 лет.

С учетом локализации, тяжести травм и приоритетности оперативного вмешательства, больные условно были разделены на 3 группы: I группа - 65 больных с кранио-фасциальными повреждениями в сочетании с повреждением черепа, верхних и средних зон лица (субкраниальные и фронто-базальные переломы); II группа - 80 больных с тяжелыми повреждениями верхней и особенно средней зон лица, сопровождаемые закрытой черепно-мозговой травмой; однако не нуждающиеся в нейрохирургическом вмешательстве; III группа – 62 пациента с повреждением одной или двух анатомических областей с умеренным смещением фрагментов без дефектов костной ткани.

Проведено нейрохирургическое вмешательство по жизненным показаниям. Реконструктивные операции на лицевом скелете проводились одновременно с нейрохирургами (I группа). В срочном порядке или в первично

отсроченном периоде реконструктивные операции на лицевом скелете проводились у больных II группы. Больным III группы проводились ранние первичные или операции с целью устранения последствий травмы.

Репозицию костных фрагментов лицевого скелета проводили открытым способом, фиксацию - титановыми пластинами или сеткой (при дефекте костной ткани).

Для профилактики и устранения посттравматических воспалительных процессов на заключительном этапе хирургического вмешательства проводились санация придаточных пазух носа и катетеризация наружных сонных артерий (в течение 5-7 дней) с целью введения антибиотиков и других лекарственных веществ.

При сочетанных кранио-фасциальных травмах раннее и дифференцированное вмешательство на лицевом скелете ни в одном случае не вызвало ухудшения течения травмы головы и развития воспалительного процесса. Эстетические и функциональные результаты оперативного вмешательства на лицевом скелете были оценены как хорошие и удовлетворительные.

რეზიუმე

სახის ზედა და შუა ზონების დაზიანებების ქირურგიული მკურნალობა სახის და თავის შერწყმული ტრავმების დროს

გ. ლაგვილავა, ზ. გვენეტაძე, გ. ტორაძე, ი. დევიძე, გ. გვენეტაძე

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

2012-2015 წწ. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ქალა-სახის შერწყმული ტრავმის მქონე 207 ავადმყოფი; მამაკაცი - 176, ქალი - 31. ავადმყოფთა ასაკი მერყეობდა 16-დან 60 წლამდე.

ტრავმის ლოკალიზაციის, სიმძიმის და, აქედან გამომდინარე, ოპერაციული ჩარევის პრიორიტეტულობის გათვალისწინებით პაციენტები დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი (n=65) – თავის ქალის კრანოფასციალური დაზიანებები, თავის ქალის და სახის ზედა და შუა ზონების (სუბკრანიალური და ფრონტოზალური მოტეხილობები) დაზიანებით; II ჯგუფი (n=80) – სახის ზედა და, განსაკუთრებით, სახის შუა ზონის მძიმე

დაზიანება, თანმხლები ქალა-ტვინის დაზარალებული ტრავმით, რომელიც არ საჭიროებდა ნეიროქირურგიულ ოპერაციულ ჩარევას; III ჯგუფი (n=62) – თავის მძიმე დაზიანების ფონზე სახის ძვლების შედარებით ნაკლები სიმძიმის დაზიანებით (სახის ერთი ან ორი ანატომიური უბნის დაზიანება, მონატეხი ფრაგმენტების ცდომით, ძვლოვანი ქსოვილის დეფექტის გარეშე).

ჩვენების მიხედვით ჩატარდა ნეიროქირურგიული ოპერაციული ჩარევა (სასიცოცხლო ჩვენება). I ჯგუფის ავადმყოფების სახის ჩონჩხზე რეკონსტრუქციული ოპერაციები ტარდებოდა ნეიროქირურგებთან ერთად. სასწრაფო წესით ან პირველად გადავადებულ პერიოდში სახის ჩონჩხის რეკონსტრუქციული ოპერაციები ჩატარდა II ჯგუფის ავადმყოფებზე; III ჯგუფის ავადმყოფებზე - ადრეული მეორადი ან ტრავმის ნარჩენი მოვლენების აღმოფხვრის ოპერაციები.

სახის ჩონჩხზე ნაადრევი და დიფერენციული მიდგომის შედეგად არც ერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა თავის ტვინის ტრავმის მიმდინარეობის გაუარესება, არ აღინიშნა ტრავმის უბნებში ანთებითი პროცესის განვითარება; ყბა-სახის მიდამოზე ოპერაციული ჩარევის ესთეტიკური და ფუნქციური შედეგები შეფასდა, როგორც კარგი და დამაკმაყოფილებელი.

CESARIAN SECTION - HIGHER RATE AND HIGHER CHALLENGES

Koridze Sh., Kintraia N., Machavariani P.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Cesarean section (CS) was introduced in clinical practice as a life saving procedure both for the mother and the baby. Bearing in mind that in 1985 the World Health Organization (WHO) stated: “There is no justification for any region to have CS rates higher than 10-15%” It is calculated that approximately 18.5 million cesarean sections are performed annually worldwide. About 40% of the countries have CS rates <10%, about 10% have CS rates between 10 and 15%, and approximately 50% have CS rates >15%. 54 countries with CS rates <10% account for only 25% (4.5 million) of the global CS but for 60% (77 million) of the total number of births worldwide. On the other hand, 73% (13.5 million) of the total number of CS are performed in the 69 countries with CS rates >15% where 37.5% (48.4 million) of the total number of births occurred. The World Health Report (2010) stated: “Worldwide, CS that are possibly medically unnecessary appear to command a disproportionate share

of global economic resources. CS arguably function as a barrier to universal coverage with necessary health services. ‘Excess’ CS can therefore have important negative implications for health equity both within and across countries.” 4.0-6.2 million CS in excess are performed in middle and high income countries where 37.5% of the births occur. From a population based approach, those CS in excess are likely to be medically unjustified and should be then considered unnecessary CS [13].

There is great variation by country in the rate of total cesarean delivery across the world. Variation in the rates of nulliparous term singleton vertex cesarean births indicates that clinical practice patterns affect the number of cesarean births performed. There also is substantial hospital-level variation. Studies have shown a 10-fold variation in the cesarean delivery rate across hospitals in the United States,

from 7.1% to 69.9%, and a 15-fold variation among low-risk women, from 2.4% to 36.5% [15]. Studies that have evaluated the role of maternal characteristics, such as age, weight, and ethnicity, have consistently found these factors do not account fully for the temporary increase in the cesarean delivery rate or its regional variations [10,27]. These findings suggest that other potentially modifiable factors, such as patients' preferences and practice variations among hospitals, systems, and health care providers, likely contribute to the escalating cesarean delivery rates. The same results are shown in study of Yueen, where authors state "understanding hospital heterogeneity in performing CS and implementing evidence-based practices may result in improved maternity care", as CS rate in south Wales was ranging from 11.8% to 47.4% [19].

Many theories have been proffered to explain this trend including: a decrease in vaginal births after cesarean (VBAC), an increase in cesarean sections performed upon maternal request, increased number of high-risk expectant mothers, the obstetrical medico-legal environment, and changes in provider practice patterns [22,26]. Population studies largely rely on birth certificate or ICD-9 coding data [20,23] with neither source yielding accurate information about indication for cesarean delivery [11,25]. These studies elucidate trends in repeat and primary cesarean rates, but are unable to differentiate indications for cesarean section from conditions simply present during the antenatal or intrapartum period and thus are unable to accurately describe trends in specific indications, such as cesarean section performed upon maternal request [14], labor arrest disorders, or fetal status. The physician's rationale and documentation of indication for cesarean birth offers a unique and valuable perspective that may elucidate underlying trends in the use of cesarean section, while other data sources are unable to address. Studies examining physician-documented indications for cesarean sections are lacking.

Proposed contributing factors include advanced maternal age, particularly with first birth, multiple pregnancies, breech presentation, suspected low infant birth weight, private hospital status and increasing maternal BMI. Other contributing factors include organizational factors, women's choices regarding childbirth and preferences for care, in addition to obstetrician's characteristics and care practices [1]. The contribution of each of these factors is complex, and many are inter-related. The decreasing rates of operative vaginal deliveries are likely associated with more cesarean sections performed for labor arrest disorders; Both multiple gestation and pre-eclampsia have increased as indications for cesarean delivery at a much faster rate than the incidences of multiple gestation [21] and pre-eclampsia [16,17] in the population are increasing. It is estimated to yield rates of cesarean for these indications based on increases in incidence of multiple gestation and pre-eclampsia, respectively. This may be due to increased use of cesarean delivery for vertex presenting twins and

the use of cesarean section rather than induction of labor for pre-eclampsia, despite the practice guidelines supporting vaginal delivery in these circumstances [2]. Similarly, cesarean sections for suspected macrosomia increased at 12.3%/year, despite stable rates of actual macrosomia demonstrating that cesarean is being utilized more frequently in these circumstances, than actual increases in the incidence of macrosomia.

Being overweight or obese is a significant risk factor for a number of adverse health outcomes. For women with a BMI over 25 kg/m², the risk of both emergency and elective cesarean birth is increased, the risk increasing with increasing BMI. The risk of cesarean birth has been estimated to increase by 7% for every unit increase in maternal BMI, with up to one in seven procedures directly attributable to obesity [8].

Increased use of interventions in pregnancy and childbirth, such as intrapartum fetal heart rate monitoring and induction of labor (IOL), may also play a role in the rising CS rate. The Cochrane systematic review by Alfirevic Z. et al. [5] evaluated the use of continuous cardiotocography in labor and subsequent birth outcomes. When compared with intermittent auscultation, continuous cardiotocography in labor did not reduce perinatal death or incidence of cerebral palsy, but increased the chance of women undergoing both cesarean (relative risk [RR]: 1.66; 95% CI: 1.30–2.13) and instrumental birth (RR: 1.16; 95% CI: 1.01–1.32) [5].

The type of hospital plays role as well. Caesarean section rates are higher in private hospitals than in public hospitals across all age groups: In 2011, 43% of women in private hospitals gave birth by caesarean section compared with 30% in public hospitals [7].

While not necessarily signaling causation, it is instructive to review events from this era, which may have influenced cesarean section rates. Between 1998-2001, new national guidelines recommended that an anesthesiologist should be available immediately in any hospital where VBAC is offered [3,6]. Given that the repeat cesarean rate is over 90% for women with a prior cesarean, many have speculated that this increase in cesareans has been driven mainly by decreased VBAC rate.

Among the many reasons cited for this increase are older women giving birth, multiple gestations from fertility treatments, as well as the concerns of physicians and mothers about the risks of vaginal birth. Cesarean births in low risk or "no risk" mothers where no medical indication can be identified are on the rise and are often referred to as Cesarean Delivery at Maternal Request (CDMR). Where is the cutting edge? Whether health practitioners should accept and perform elective cesarean sections for the "mere" reason that a pregnant woman has decided that

they want to avoid vaginal delivery? They are “too posh to push” [12]? Or patient’s autonomy is to be considered? Or do we need to acknowledge - that physicians are also responsible, medical professionals and their willingness to perform cesarean section either due to their perceived safety or fear of malpractice litigation is the cause? In fact nearly one fourth of the mothers surveyed who underwent cesarean section reported pressure from medical personnel to have a cesarean [32]. Also important - in 2003 and 2006, respectively, an ACOG bulletin and NIH consensus statement on elective cesarean per maternal request, suggested more patient autonomy regarding cesarean delivery, reflecting a change in attitudes [1]. The ACOG ethical opinion supports physicians who agree to patient-choice elective cesarean delivery as long as they believe it is in the best interests of the patient. The ACOG opinion states: “If the physician believes that (elective, primary) cesarean delivery promotes the overall health and welfare of the woman and her fetus more than vaginal birth, he or she is ethically justified in performing a cesarean delivery” [1]. In contrast, the international Federation of Gynecologists and Obstetricians states: “At present, because hard evidence of net benefit does not exist, performing cesarean section for nonmedical reasons is ethically not justified” [28].

Caesarian section rate increased and in 2013 ACOG states: “The College continues to support vaginal delivery as the primary mode of delivery in the absence of medical indications for cesarean delivery. Performing cesarean delivery on maternal request should be limited to cases in which the physician judges that it is sufficiently safe, given the specifics of the woman’s pregnancy and setting, and has had the opportunity for thorough and thoughtful conversation with the patient” [4].

Taking into consideration the raise of Caesarian Section rate in Georgia, we can consider, that ACOG has its reflection in the country. Also the local government issued the law about patient’s choice that states “The pregnant woman has authority to refuse medical service after objective information” [18].

All mentioned above has definitely influenced the raise in cesarean section rates performed upon maternal request and any caesarian section in general all over the world and in Georgia as well. The reasons for increase in CS rates and indications are not studied in Georgia and discussion can be only hypothetical.

Short and long term outcomes after cesarian section

When considering the short- and long-term health outcomes after CS, it is considered surgical and anaesthesiological complications, as well as longer-term maternal health and morbidity, maternal psychological well being and infant’s health outcomes.

Recognized intraoperative surgical complications include damage to adjacent organs, including bladder, urinary tract or bowel, as well as unintentional damage to the uterus or cervix. The occurrence of one or more of these complications is reported to be approximately 12% [9].

For women undergoing an emergency cesarean birth, a number of factors were associated with an increased risk of complications, including relationship of the presenting part to spines, labor prior to CS, prematurity, ruptured membranes prior to CS, previous surgery and skill level of the surgeon [24].

Silver R.M. et al. [29] described maternal morbidity in over 30,000 women who underwent CS without labor, in 19 medical centers. Primary outcomes included: placenta accreta; placenta previa; bladder, bowel or urethral injury; hysterectomy; bleeding; admission to the intensive care unit (ICU); ventilator support; deep venous thrombosis; pulmonary embolism; postpartum endometritis; wound infection; wound dehiscence; ileus; and maternal death. A statistically significant trend towards increasing risk of morbid outcomes with increasing number of previous CS births was observed, although direct statistical comparisons by number of prior cesarean births was only made for a small number of cases. Placenta accreta was reported in 0.24% of women experiencing their first CS birth, compared with 0.31, 0.57, 2.13, 2.33 and 6.74% of women experiencing their second, third, fourth, fifth and sixth or more CS births, respectively. Similarly, hysterectomy was reported for 0.65% of first CS deliveries compared with 0.42, 0.90, 2.41, 3.49 and 8.99% of second, third, fourth, fifth and sixth or more CS births, respectively [29].

Blood loss is significantly more common following both elective (adjusted OR: 1.75; 95% CI: 1.33–2.30) and emergency cesarean (adjusted OR: 1.39; 95% CI: 1.10–1.76) when compared with vaginal birth [31].

Infectious complications following cesarean birth include endometritis, urinary tract infection, wound infection and more significant risks such as sepsis and bacteremia [30]. Some authors also report surrogate markers of infection such as fever in the immediate postpartum period and additional antibiotic use after birth [30].

Conclusion

Although cesarean delivery can be life-saving for the fetus, the mother, or both in certain cases, the rapid increase in the rate of cesarean births without evidence of concomitant decreases in maternal or neonatal morbidity or mortality raises significant concern that cesarean delivery is overused. Therefore, it is important for health care providers to understand the short-term and long-term tradeoffs between cesarean and vaginal delivery, as well as the safe and appropriate opportunities to prevent overuse of cesarean delivery, particularly primary cesarean delivery.

REFERENCES

1. ACOG Committee Opinion. Surgery and patient choice: the ethics of decision making. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1101–6.
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67–75.
3. ACOG practice bulletin. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Number 5, July 1999 (replaces practice bulletin number 2, October 1998). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 66:197–204.
4. ACOG. Committee opinion. Elective Surgery and Patient Choice 2013.
5. Alfircvic Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3.
6. Approach VBAC deliveries cautiously, experts say. *Hosp Peer Rev.* 1998; 23:189.
7. Australian Institute of Health and Welfare 2014 Australia's health 2014. Australia's health series no. 14. Cat. no. AUS 178. Canberra: AIHW.
8. Berendzen J.A., Howard B.C. Association between cesarean delivery rate and body mass index. *Tenn Med.* 2013; 106(1):35-7, 42.
9. Bergholt T., Stenderup J.K., Vedsted-Jakobsen A., Helm P., Lenstrup C. Intraoperative surgical complication during cesarean section: an observational study of the incidence and risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(3):251-6.
10. Declercq E., Menacker F., MacDorman M. Rise in “no indicated risk” primary caesareans in the United States, 1991–2001: cross sectional analysis. *BMJ* 2005;330:71–2.
11. Denk C.E., Kruse L.K., Jain N.J. Surveillance of cesarean section deliveries, New Jersey, 1999–2004. *Birth.* 2006;33:203–9.
12. Feinmann J. How to limit caesareans on demand--too NICE to push? *Lancet* 2002; 359(9308):774.
13. Gibbons L., Belizán J.M., Lauer J.A., Betrán A.P., Meriáldi M., Althabe F. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. *World Health Report 2010; Background Paper,* 30.
14. Gossman G.L., Joesch J.M., Tanfer K. Trends in maternal request cesarean delivery from 1991 to 2004. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:1506–16.
15. Kozhimannil K.B., Law M.R., Vimig B.A. Cesarean delivery rates vary tenfold among US hospitals; reducing variation may address quality and cost issues. *Health Aff* 2013;32:527–35.
16. Kuklina E.V., Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1299–306.
17. Kuklina E.V., Meikle S.F., Jamieson D.J. et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998–2005. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:293–9.
18. Law about patient's rights. N 283 - II May 5.2000.
19. Lee Y.Yi (Cathy), Roberts Ch.L., Patterson J.A., Simpson J.M., Nicholl M.C., Morris J.M., Ford J.B. Unexplained variation in hospital caesarean section rates. *Med J Aust.* 2013; 199(5): 348-353.
20. MacDorman M.F., Menacker F., Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol.* 2008; 35:293–307.
21. Martin J.A., Sutton P.D., Ventura S.J., Osterman M. Births: Final data for 2008. National vital statistics reports. 201; 59 Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010.
22. Menacker F., Hamilton B.E. Recent trends in cesarean delivery in the United States. *NCHS Data Brief.* 2010: 1–8.
23. Menacker F., Declercq E., Macdorman M.F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol.* 2006;30:235–41.
24. Nielsen T.F., Hokegard K.H. Cesarean section and intraoperative surgical complications. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1984; 63(2): 103–108.
25. Osterman M.J., Martin J.A., Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009; 58:1–24.
26. Reddy U.M., Ko C.W., Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:764–70.
27. Rhodes J.C., Schoendorf K.C., Parker J.D. Contribution of excess weight gain during pregnancy and macrosomia to the cesarean delivery rate, 1990–2000. *Pediatrics* 2003;111:1181–5.
28. Schenker J.G., Cain J.M. FIGO Committee report: FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 64:317–22.
29. Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J. et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1226–1232.
30. Smaill F., Hofmeyr G.J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;3.
31. Villar J., Carroli G., Zavaleta N. et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with cesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ* 2007; 335(7628): 1025.
32. Why Does the National U.S. Cesarean Section Rate Keep Going up? www.childbirthconnection.org. 2007.

SUMMARY

CESARIAN SECTION - HIGHER RATE AND HIGHER CHALLENGES

Koridze Sh., Kintraia N., Machavariani P.

Tbilisi State Medical University, Georgia

There is evidence that perinatal morbidity and mortality has not changed – caesarean section rate increased and

data remained stable and rate of intro and post operative complications was increased. There is another view of the picture: the right of patient to choose mode of delivery and the reality, that the number of patients with prior caesarian section and number patient and physician prefer caesarean section. The following topics are discussed as well: age of pregnant woman, macrosomia and intrauterine growth restriction, malpresentation, multiple gestation, preeclampsia, BMI, role of assisted reproductive technologies, electronic monitoring of fetal heart rate in labor, induction of labor. Private sector role and physicians fear of legal issues are also addressed. Postoperative complications are discussed and authors conclude that it is associated with non rational rate of caesarian section. The health sector authorities and physicians must carefully choose the mode of delivery especially in primagravidas.

Keywords: caesarean section rate, prior CS, vaginal birth after CS (VBAC), postoperative complications after CS.

РЕЗЮМЕ

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ - ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

Коридзе Ш.А., Кинтраია Н.П., Мачавариანი П.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Авторами рассмотрены научные публикации за последние 30 лет, касающиеся проблем повышения частоты кесарева сечения (КС) во многих странах мира, в том числе, в Грузии.

В большинстве литературных источников дается, с одной стороны, однозначно негативная оценка, которая основана на неменяющихся перинатальных показателях, а с другой - на увеличении числа интра- и постоперационных осложнений, а также возросшие права пациенток по вопросу выбора метода родоразрешения.

Авторы обзора рассматривают причины, обуславливающие необходимость проведения КС: возраст, ИМТ роженицы, вес, положение плода, количество плодов, наличие преэклампсии, показатели электронного мониторинга сердцебиения плода, а также вспомогательных технологий и индукция родов.

Увеличение частоты осложнений после КС многие авторы объясняют необоснованным применением указанного метода родоразрешения. Анализ многочисленной научной литературы по вопросу проведения или исключения родоразрешения методом КС в акушерской практике позволяет авторам статьи сделать вывод о необходимости применения указанного метода только в случае наличия четких показаний в противовес чему рекомендуют более щадящие и безвредные альтернативы, особенно первородящим.

რეზიუმე

საკეისრო კვეთა - მაღალი სიხშირე და ახალი გამოწვევები

შ. კორიძე ნ. კინტრაია პ. მაჭავარიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მიმოხილულია უკანასკნელი წლების (1984-2014) სამეცნიერო ლიტერატურა საკეისრო კვეთასთან მიმართებაში; განხილულია ამ უკანასკნელის ზრდის მაღალი ტემპის გამომწვევი მიზეზები მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში, მათ შორის - საქართველოში. ერთი მხრივ, არსებობს ერთმნიშვნელოვნად ნეგატიური შეფასება, რაც ეყრდნობა პერინატალურ ავადობასა და სიკვდილის მაჩვენებლის უცვლელობას, მეორე მხრივ კი - ინტრა- და პოსტოპერაციული გართულებების ზრდას. არსებობს აგრეთვე პოზიცია პაციენტის უფლებების გათვალისწინებით მშობიარობის მეტოდის არჩევასთან დაკავშირებით. განხილულია, ასევე, ისეთი ფაქტორები, როგორცა: ორსულის ხანდაზმული ასაკი, მაკროსომია და დაბალი წონის ნაყოფი, ნაყოფის ჯდომით წინმდებარეობა, ტყუპი ნაყოფი, პრეეკლამპსია, სხეულის მასის ინდექსი, უნაყოფობის ანამნეზი, ნაყოფის გულისცემის ელექტრონული მონიტორინგი, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები, მშობიარობის ინდუქცია.

ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმასთან დაკავშირებით, რომ საკეისრო კვეთის სიხშირის ზრდა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მის არამიზნობრივ გამოყენებასთან, რასაც აუცილებლად უნდა დაუპირისპირდეს ჯანდაცვის სერვისის მიმწოდებელთა ძალისხმევა უსაფრთხო აღტერნატივების შეთავაზების მიმართებით. განსაკუთრებით, პირველმშობიარეებში.

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF DEVELOPMENT OF ANTISPERM IMMUNITY IN INFERTILE MEN

¹Tchiokadze Sh., ^{2,3}Galdava G.

¹D. Tvildiani Medical University, Tbilisi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty;

³National Centre of Dermatology and Venerology, Tbilisi, Georgia

Immune infertility is one of 80 autoimmune pathologies, along with better-known diseases like Multiple Sclerosis and Type I Diabetes. Such reproductive disorders affect both men and women, causing their immune system to produce antisperm antibodies (ASA). According to the scientific publications, ASA were considered to be the cause of infertility [5,6,8] in 9-36% of the cases. High concentrations of ASA in semen hamper sperm kinetics and sperm mobility in the reproductive tract of the female partner. On the other hand, ASA has indirect mechanisms of action by which it regulates production of cytokines, that impair sperm-cervical mucus interaction, cause sperm cytotoxicity, increase the phagocytic activity, finally reducing the frequency of natural pregnancy [1,10]. Moreover, many factors, such as: genitourinary infections, nonspecific bacterial prostatitis, and various endocrine and congenital pathologies, during which ASA almost occurs in high concentrations, can lead to high concentrations of ASA' and consequent infertility, which dramatically reduces the likelihood of pregnancy [1,8,9].

The aim of the research was to establish connection between the roles of infertility duration, patients' age, various extragenital and genital pathologies in ASA pathogenesis.

Material and methods. The work is based on retrospective analysis of 496 outpatient cards, which covered detailed anamnestic data and past complex clinico-laboratory test results. The criteria for participating in the study was infertility during marriage for at least 18 month, high concentration of ASA-s in both blood and sperm. Diagnostics of males have been carried out using bacteriological, bacterioscopic, immunoferment, serological, ultrasound and other methods of analysis.

SPSS- 12 "ANOVA" statistical software has been used to process obtained digital data. In addition, statistical analyses were conducted through IBM SPSS Statistics 20.

Results and their discussion. On the first stage of data analysis of outpatient cards we have tried to establish relation between infertility duration and ASA-s development both in the sperm and in blood.

From the Table 1 is evident, that the number of male patients with anamnesis of childless marriage with duration between 1,5-8 years is quite high, summing up to 400 (80,6%). A trend of increased duration of illness and ASAs concentrations was observed in the blood, as well as in sperm.

Table 1. Patient description based on duration of illness with corresponding concentrations of ASA

Infertility Duration	Patients with ASA		
	quantity	Concentration u/ml	
		in blood	in ejaculate
1,5 years	36	75,5±5,34	76,2±3,45
3 years	136	77,1±4,56	79,8±5,89
6 years	156	78,8±7,35	79,2±6,82
8 years	108	81,2±3,87	82,8±1,98
10 years	40	87,7±4,78	88,1±3,79
12 years	20	91,8±2,85	94,5±6,45

Table 2. Age-respective review of surveyed patients with corresponding concentrations of ASA

Age groups	Patients with ASA		
	quantity	Concentration u/ml	
		in blood	in ejaculate
18-20 years	72	75,0±8,66	77,0±5,56
20-25 years	104	82,7±5,21	85,8±3,43
25-30 years	124	88,6±2,15	89,6±6,42
30-35 years	88	89,8±1,85	92,8±3,78
35-40 years	60	90,7±2,89	93,7±1,73
40-45 years	48	92,1±3,35	95,1±4,25

However, there were no statistically significant differences between the groups, consequently the assumption of the illness duration impact on antisperm immunity development is unreliable. Table 2 contains comparative analysis of age distribution in men with ASA.

As the table shows, the age of the majority of patients was between 20-25 years old (316 males). Average growth trend of ASAs levels in correspondence with age was evident (in blood and in ejaculate). However, similarly to the infertility duration impact on ASAs development, there was no statistical difference between the groups, which shows unreliability of the impact of the age factor on antisperm immunity development.

As it has been revealed from anamnestic data, as well as detailed anthropometric studies, all patients with ASAs had normal sexual development consistent with statistical standards and normal sexual functioning consistent with their age norms.

The study of anamnesis showed that 6% of patients previously had orchitis or epididymitis, less than 2% reported household and sports injuries, 9% have had unilateral or bilateral varicocele surgery.

Professional practice evaluation showed that less than 5% had contact with harmful production factors, such as such microwave radiation, x-ray and laser radiation (none of the patients have been able to name the exact dose), paint materials and organic solvents, chronic overheating. According to family history, two brothers found to have had immune infertility. As for autoimmune diseases such as asthma, hay fever and food allergies data of a family history have been found in less than 12% of cases.

Patients also reported childhood infections and inflammatory diseases. It was determined that 8% of examined patients had had parotitis (mumps); scarlet fever - 13%; measles – 9%. Associated autoimmune diseases such as: asthma in 4%, psoriasis in 1%, type I diabetes – in 1% of cases had also been reported. As well as a variety of inten-

sity allergic reactions, primarily hay fever was reported by one in six patients.

Among extra genital pathologies most frequent diseases were gastrointestinal one found in 19% and hepatobiliary system diseases – 15%. Some accompanying somatic illnesses like arterial hypertension in 5% of cases, obesity, which was not associated with endocrine pathology have also been revealed.

The study of anamnestic data showed that there is no statistically significant connection between the ASA and past illnesses, profession, family history, accompanying autoimmune diseases and extragenital pathologies.

The received results coincide with the various scientists' research results [3,7] where it is stated that besides the reproductive systems, it is important to study a variety of pathologies of internal organs and the impact of external factors, notwithstanding their minor influence on fertility disorders.

Later, we carried out a research on sexually transmitted diseases (STD) and examined the role of the andrologic pathologies in ASA pathogenesis, on which basis we have come to the following conclusion; all patients infected with *Chlamydia trachomatis* (96 males) are at high risk of developing antisperm immunity. Compared to other STDs, they have shown the highest concentration of ASA: in blood - 155,07,26 U/ml in the semen - 198,75,81 U/ml.

We have received the similar results in those patients infected with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* ($p < 0.001$). As for those men/males infected with *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae*, the link between such diseases and developing ASA is not statistically reliable. Comparatively higher concentration of ASA is related to those, associated with chronic prostatitis, epididymitis or orchitis (Table 3).

One of the objectives of our research was to establish a connection of various pathologies of urogenital system with ASAs development. The results are shown in Table 4.

Table 3. Observed STDs and ASAs with relevant concentrations

STS	Patients with ASA		
	quantity	Concentration u/ml	
		in blood	in ejaculate
* <i>Chlamydia trachomatis</i>	96	155,0±7,26	198,7±5,81
* <i>Ureaplasma urealyticum</i>	73	107,3±8,55	156,3±3,21
* <i>Mycoplasma hominis</i>	38	87,6±5,18	125,6±4,72
<i>Trichomonas vaginalis</i>	51	78,8±6,97	85,4±2,69
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	17	75,7±4,83	83,1±5,21

* - $p < 0.001$ reliable compared to the group of *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoea*

Table 4. Various andrological pathologies and ASA

Pathology	A patients with ASA		
	amount	Concentration u/ml	
		in blood	in ejaculate
*orchitis	11	125,1±2,89	188,7±3,52
*epididymitis	14	117,3±3,53	186,3±4,29
*testicular trauma	5	91,6±6,58	123,5±2,78
prostatitis	91	88,2±4,91	95,4±8,19
varicocele	56	85,7±5,73	113,1±5,86
seminal tract obstruction	44	165,7±5,54	196,1±7,41

* - $p < 0.001$ reliable compared to the group of prostatitis, varicocele and seminal tract obstruction

It is apparent from the Table 4, that Testicle related pathologies play significant role in developing antisperm immunity, especially orchitis and epididymitis, during which statistically insignificant increase of levels of ASA has been detected in blood, as well as semen - 135,0±2,89 u/ml and 188,7±3,52 u/ml during orchitis and 127,3±3,53 u/ml 186,3±4,29 u/ml during epididymitis ($p < 0,001$). Also noteworthy increased levels of ASA during ejaculatory duct obstruction 165,7±5,54 u/ml in blood and 196,1±7,41 u/ml in ejaculate respectively. Compared with the above-mentioned pathologies during prostatitis and varicocele increase in ASAs levels were insignificant and statistically unreliable, which is also confirmed by other authors [2,4].

Thus, we can conclude that, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, orchitis and epididymitis causes malfunction of blood-testicular barrier, which resulted in inflammatory and toxic damage of spermatogenic epithelium, which in turn plays significant role in the development of autoimmune infertility.

Conclusions:

- compared to other STDs Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cause statistically significant increase of ASAs concentration in blood serum, as well as in ejaculate ($p < 0,001$);
- testicle associated pathologies plays an important role in development of antisperm immunity, especially orchitis and epididymitis, during which statistically insignificant increase of levels of ASA has been detected in blood, as well as in semen.

REFERENCES

1. Esteves S.C., Schneider D.T., Verza S.Jr. Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int. Braz J Urol.* 2007;33(6).
2. Hoover P., Naz R.K. Do men with prostate abnormalities (prostatitis/benign prostatic hyperplasia/ prostate cancer) develop immunity to spermatozoa or seminal plasma? *Int J Androl* 2012; 35: 608-615.
3. Hwang K., Walters R.C., Lipshultz L.I. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2011; 8(2):86-94.

4. Jin-Chun Lu., Yu-Feng Huang., Nian-Qing L. Antisperm Immunity and Infertility; *Expert Rev Clin Immunol.* 2008; 4(1):113-126.
5. Mutar Mahdi B., Kamieniczna M., Domagala A., Kurpisz M. Frequency of antisperm antibodies in infertile women. *J Reprod Infertil.* 2011; 12:261-5.
6. Naz R.K. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66:5-12.
7. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(20):347-53.
8. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013; 40: 117-122.
9. Veaute C., Furlong L.I., Bronson R., Harris J.D., Vazquez-Levin M.H. Acrosin antibodies and infertility. I. Detection of antibodies towards proacrosin/ acrosin in women consulting for infertility and evaluation of their effects upon the sperm protease activities. *Fertil Steril.* 2009; 91(4):1245-55.
10. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidants and male infertility: fact or fiction? *Asian J Andrology* 2011; 13(3):374-81.

SUMMARY

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF DEVELOPMENT OF ANTISPERM IMMUNITY IN INFERTILE MEN

¹Tchiokadze Sh., ^{2,3}Galdava G.

¹D. Tvildiani Medical University, Tbilisi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty; ³National Centre of Dermatology and Venerology, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to establish connection between the roles of infertility duration, patient age, various extragenital and genital pathologies in ASA pathogenesis. The work is based on retrospective analysis of 496 outpatient cards, which covered detailed anamnestic data and results of past complex clinico-laboratory tests. Criteria for inclusion in the study was infertility during marriage for at least 18 month, high concentration of ASA-s in both blood and sperm. It was found that there is no statistically

significant connection between the ASA and past illnesses, profession, family history, accompanying autoimmune diseases and extragenital pathologies. Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis compared to other STDs, cause statistically significant increase of ASAs concentration in blood serum, as well as in ejaculate ($p < 0,001$). Testicle associated pathologies plays an important role in development of antisperm immunity, especially orchitis and epididymitis, during which statistically insignificant increase of levels of ASA has been detected in blood, as well as in semen ($p < 0,001$).

Thus, we can conclude that, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, orchitis and epididymitis causes malfunction of blood-testicular barrier, which resulted in inflammatory and toxic damage of spermatogenic epithelium, which in turn plays significant role in the development of autoimmune infertility.

Keywords: ASA, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, infertility.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ И АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ АНТИСПЕРМАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН

¹Чокадзе Ш.Б., ^{2,3}Галдава Г.Г.

¹Медицинский университет им. Д. Твилдиани; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины; ³Национальный центр дерматологии и венерологии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между продолжительностью бесплодия, возрастом пациента, различными экстра генитальными и генитальными патологиями в патогенезе антиспермальных антител (АСА). Проведён ретроспективный анализ 496 амбулаторных карт, в которых зафиксированы подробные данные анамнеза и результаты комплексных клинико-лабораторных тестов. Критерием включения в исследование было бесплодие в браке продолжительностью не менее 18 месяцев, высокая концентрация АСА в крови и сперме.

В результате проведённого исследования выявлено, что не существует связи между АСА и перенесёнными заболеваниями, профессией, семейным анамнезом, сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и экстрагенитальными патологиями. Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis наряду с другими заболеваниями, передающимися половым путем, вызывают статистически значимое повышение концентрации АСА как в сыворотке крови, так и в эя-

куляте. Патологии, связанные с семенниками (орхит и эпидидимит), играют значимую роль в развитии антиспермального иммунитета, в течение которого обнаружено статистически значимое увеличение уровней АСА в крови и сперме.

Авторами делается вывод, что Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, а также орхит и эпидидимит вызывают нарушение гематотестикулярного барьера, в результате чего под воздействием инфекций и токсинов происходит повреждение сперматогенного эпителия, что играет значимую роль в развитии аутоиммунной формы бесплодия.

რეზიუმე

ანტი სპერმული იმუნიტეტის განვითარების კლინიკურ-ანამნეზური თავისებურებები უნაყოფო მამაკაცებში

¹შ. ჭოკაძე, ^{2,3}გ. გალდავა

¹დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი; ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ³კანისა და ვენ-სნეულებათა ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის შესწავლა უშვილობის ხანგრძლივობას, პაციენტის ასაკს და სხვადასხვა ექსტრაგენიტალურ და გენიტალურ პათოლოგიებს შორის ანტი სპერმული ანტი სხეულების პათოგენეზის კონტექსტში. ჩატარდა 496 პაციენტის ამბულატორული ბარათების და კომპლექსურ კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევების შედეგების რეტროსპექტიული ანალიზი. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა უშვილობა ქორწინებაში არანაკლებ 18 თვის მანძილზე. ანტი სპერმული ანტი სხეულების მაღალი კონცენტრაცია როგორც სისხლში, ასევე სპერმაში. ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ არ არსებობს კავშირი ანტი სპერმულ ანტი სხეულებსა და ადრე გადატანილ დაავადებებს, პროფესიულ საქმიანობას, ოჯახურ ანამნეზს, თანმხლებ აუტოიმუნურ დაავადებებსა და ექსტრაგენიტალური პათოლოგიებს შორის. Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum და Mycoplasma hominis, სხვა სქესობრივი გზით გადატანად დაავადებებთან შედარებით, განაპირობებს ასა-ს კონცენტრაციის სტატისტიკურად სარწმუნო მატებას როგორც სისხლის პლაზმაში, ასევე ეაკულატში. ანტი სპერმული იმუნიტეტის ჩამოყალიბებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სათესლე ჯირკვლთან ასოცირებული პათოლოგიები, განსაკუთრებით ორქიტი და ეპიდიდმიტი, რომლის დროსაც გამოვლინდა ასა-ს კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება სისხლსა და ეაკულატში.

ავტორები დაასკვნა, რომ *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* და *Mycoplasma hominis*, ორქოტი და ეპიდემიოტი განაპირობებს ჰემატოტესტიკულური ბარიერის რღვევას, რომლის შედეგადაც

ინფექციური და ტოქსიური ზემოქმედების გავლენით ზიანდება სპერმატოგენური ეპითელიუმი, რაც არსებით როლს თამაშობს უშვილობის აუტომუნური ფორმის განვითარებაში.

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

Коридзе Х.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.

*Тбилисский клинический госпиталь ветеранов войны; Университет «Геомед»;
Университет «Альма-матер» им. Г. Робакидзе, Тбилиси, Грузия*

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) является самым распространенным заболеванием слизистой оболочки полости рта. Частота его распространения в мире колеблется в пределах 3-66% [9]. Существует множество экзогенных и эндогенных факторов, которые способствуют развитию стоматита. Изучены аллергические, иммунологические, генетические факторы, состояние ротовой полости, заболевания кишечного тракта [3,5,6,7,8,10,11], интегральное действие которых вызывает заболевание. На сегодняшний день актуальной задачей остается выяснение роли множества риск-факторов в совокупности и отдельно в манифестации болезни. Особый Интерес вызывает определение связи между предикторами афтозного стоматита.

Целью данного исследования явилось определение корреляционной связи между риск-факторами, вызывающими развитие хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Материал и методы. Наблюдались 62 больных афтозным стоматитом в возрасте 40-70 лет, поступивших в клинику Тбилисского госпиталя ветеранов войны за 1998-2005 гг.

Критерием включения в исследование являлось наличие хронического рецидивирующего афтозного стоматита; критериями исключения - системные и аутоиммунные заболевания, диабет. Контрольную группу составили 62 пациента того же возраста без стоматита из контингента других отделений Тбилисского госпиталя ветеранов войны. Тип исследования - случай-контроль. Рандомизация проведена с помощью компьютерной программы.

Изучались следующие группы факторов: социально-биологические, производственно-профессиональные, фоновые и сопутствующие болезни, патология зубов,

очаги фокальной инфекции, эмоциональный стресс, генетическая предрасположенность и др.

Вычислялась частота встречаемости факторов риска среди больных и контрольных лиц. Определение значимости различий проводили по критерию χ^2 (Pearson). Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Рандомизацию и корреляционный анализ данных по Спирмену производили посредством пакета статистических программ SPSS 11.5 [2,4].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что среди больных превалировала фиброзная форма афтозного стоматита - 55,7%; частота остальных форм составила: glandularная - 24,6%; деформированная - 8,2%; некротическая - 6,6%; рубцовая - 4,9%. С учетом тяжести болезни пациенты распределились следующим образом: легкая форма - 52,5%, средней тяжести - 29,5% и тяжелая - 18,0%.

При сравнении групп больных и контрольных лиц (1) выявлено, что у больных достоверно увеличена частота следующих факторов: вредные экологические факторы - в группе больных - 0,197, в контрольной группе - 0,016 ($p < 0,05$); воздействие производственной пыли - 0,131 и 0,016, соответственно ($p < 0,05$); занятость в сельском хозяйстве - 0,148 и 0,032 ($p < 0,05$); патологии желудочно-кишечного тракта - 0,672 и 0,44 ($p < 0,05$), эндокринные заболевания - 0,098 и 0,016 ($p < 0,05$); эмоциональный стресс - 0,689 и 0,452 ($p < 0,05$); очаги фокальной инфекции - 0,213 и 0,081 ($p < 0,05$); респираторные инфекции 0,344 и 0,113 ($p < 0,05$), патология слизистых оболочек ротовой полости - пародонтит - 0,443 и 0,226 ($p < 0,05$); травмы слизистой оболочки 0,492 и 0,306 ($p < 0,05$), стоматит среди родственников I и II степени - 0,197 и 0,065 ($p < 0,05$), анемия - 0,131 и 0,000 ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Показатели относительного шанса значимых риск-факторов рецидивирующего афтозного стоматита

Показатели	Частота в группах больных	Частота в контрольной группе	χ^2	OR	95%CI-OR	
Вредные экологические факторы	0,197	0,016	10,61	14,94	1,88	118,91
Воздействие производственной пыли	0,131	0,016	6,00	9,21	1,11	76,04
эндокринные заболевания	0,098	0,016	3,87	6,65	0,78	57,02
Респираторные инфекции	0,344	0,113	9,36	4,13	1,60	10,64
Генетическая предрасположенность	0,197	0,065	4,75	3,55	1,08	11,72
Очаги фокальной инфекции	0,213	0,081	4,32	3,09	1,03	9,28
Пародонтит	0,443	0,226	6,50	2,72	1,25	5,94
Эмоциональный стресс	0,689	0,452	7,04	2,68	1,2	5,61
Патологии желудочно-кишечного тракта	0,672	0,44	4,47	2,19	1,05	4,54
Травмы слизистой оболочки	0,492	0,306	4,41	2,19	1,05	4,58
Анемия	0,131	0	8,70			

Каждый из вышеприведенных факторов увеличивает относительный шанс развития афтозного стоматита. Частота указанных факторов различна в группах больных и в контроле. Корреляции показывают количественные характеристики этих связей.

На следующем этапе исследования проведен корреляционный анализ между значимыми факторами (таблица 2).

На основе корреляционного анализа выявлены следующие корреляции риск-факторов: положительная корреляция выявлена между анемией и вредными экологическими факторами, очагами фокальной инфекции, производственной пыли; отрицательная – с эмоциональным стрессом; с патологией желудочно-кишечного тракта положительную корреляцию выявили очаги фокальной инфекции, производственная пыль; с эндокринными заболеваниями - анемия, эмоциональный стресс, генетическая предрасположенность, отрицательную - гингивит.

С анемией положительную корреляцию выявили вредные экологические факторы, эндокринные заболевания, эмоциональный стресс, производственная пыль, генетическая предрасположенность.

С эмоциональным стрессом положительную корреляцию обнаружили эндокринные заболевания, анемия; отрицательную корреляцию - производственная пыль, очаги фокальной инфекции, генетическая предрасположенность, вредные экологические факторы.

С очагами фокальной инфекции положительную корреляцию обнаруживают вредные экологические фак-

торы, производственная пыль, патологии желудочно-кишечного тракта, отрицательную - эмоциональный стресс.

С респираторными инфекциями отрицательную корреляцию обнаруживает гингивит.

С производственной пылью положительную корреляцию обнаруживают вредные экологические факторы, очаги фокальной инфекции, патологии желудочно-кишечного тракта, анемия; отрицательную - эмоциональный стресс, гингивит.

С генетической предрасположенностью положительную корреляцию обнаруживают эндокринные заболевания, анемия, гингивит; отрицательную - эмоциональный стресс.

С пародонтитом положительную корреляцию обнаруживают эндокринные заболевания, респираторные инфекции, генетическая предрасположенность; отрицательную - производственная пыль.

Множественными корреляционными связями обладают следующие факторы: действие производственной пыли, условия работы в сельском хозяйстве, генетическая предрасположенность, патология зубов.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что причинные факторы афтозного стоматита обнаруживают значимую корреляцию между собой. Корреляционная схема этиологических факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита поможет практическим стоматологам в проведении целенаправленного лечения и профилактики заболевания.

Таблица 2. Корреляционная матрица характеристик хронического рецидивирующего афтозного стоматита

	Вредные экологические факторы	Воздействие производственной пыли	Эндокринные заболевания	Респираторные инфекции	Генетическая предрасположенность	Очаги фокальной инфекции	Гингивит	Эмоциональный стресс	Патологии желудочно-кишечного тракта	Травмы слизистой оболочки	Анемия
Вредные экологические факторы	r 1,000	0,625	0,184	-0,143	0,152	0,480	-0,102	-0,356	-0,033	0,193	0,480
	p<	0,000	0,156	0,273	-0,241	0,000	0,433	0,004	0,800	0,136	0,000
Патологии желудочно-кишечного тракта	r -0,033	0,271	-0,036	0,065	0,445	0,363	-0,058	-0,21	1,000	0,198	0,022
	p<	0,800	0,785	0,618	0,056	0,004	0,656	0,095		0,126	0,864
Эндокринные заболевания	r 0,184	-0,182	1,000	-0,071	0,304	-0,244	-0,315	0,255	-0,036	0,050	0,277
	p<	0,156	0,160	0,589	0,017	0,058	0,013	0,046	0,785	0,700	0,031
Анемия	r 0,480	0,272	0,277	0,128	0,447	0,218	-0,177	0,287	0,022	-0,032	1,000
	p<	0,000	0,034	0,031	0,324	0,000	0,172	0,024	0,864	0,810	
Эмоциональный стресс	r -0,356	-0,712	0,256	0,067	-0,270	-0,668	0,030	1	-0,215	-0,009	0,287
	p<	0,005	0,000	0,046	0,607	0,035	0,816	.	0,096	0,945	0,025
Очаги фокальной инфекции	r 0,480	0,747	-0,244	0,044	0,227	1,000	0,082	-0,667	0,363	0,049	0,218
	p<	0,000	0,000	0,058	0,735	0,071	0,529	0,000	0,004	0,710	0,092
Респираторные инфекции	r -0,143	0,127	-0,071	1,000	0,931	0,044	-0,338	0,067	0,065	-0,161	0,128
	p<	0,273	0,328	0,589		0,735	0,008	0,606	0,618	0,216	0,324
Травмы слизистой оболочки	r 0,193	0,104	0,050	-0,161	-0,074	0,049	0,188	-0,008	0,198	1,000	-0,032
	p<	0,136	0,427	0,700	0,216	0,710	0,147	0,9455	0,126		0,810
Воздействие производственной пыли	r 0,625	1,000	-0,182	0,127	-0,192	0,747	-0,261	-0,712	0,271	0,104	0,272
	p<	0,000	.	0,328	0,328	0,138	0,042	0,000	0,034	0,427	0,034
Генетическая предрасположенность	r 0,152	-0,192	0,304	-0,011	1,000	0,227	0,388	-0,270	-0,445	-0,074	0,447
	p<	0,241	0,138	0,017	0,931	0,071	0,004	0,035	0,056	0,569	0,000
Пародонтит	r -0,102	-0,261	0,315	0,338	0,388	0,082	1,000	0,188	-0,058	-0,177	-0,177
	p<	0,433	0,042	0,013	0,008	0,529		0,147	0,656	0,172	-0,479

ЛИТЕРАТУРА

1. ს. ქორიძე. რეციდიული აფთოური სტომატიტის რისკის ფაქტორთა შეფასება. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია 2005; 2: 89-94.
2. Гайятт Г., Ренни Д. Путеводитель читателя медицинской литературы – Принципы клинической практики, основанной на доказанном. М.: Медия Сфера; 2003.
3. Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В. Индексна оцінка пародонтального статусу Навчально-методичний посібник. Суми: ВВП "Мрія-1" ЛТД; 2002.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медия Сфера; 2003: 312.
5. Brailo V., Boras V.V., Cekić-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients. Lijec Vjesn. 2007; 129(1-2):4-7.
6. Chattopadhyay A., Shetty K.V. Recurrent aphthous stomatitis. Review. Otolaryngol Clin North Am. 2011; 44 (179): 88.
7. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C., Gombos F., Nunziata M., Piccolo S., Cirillo N. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. J.Pediatr Infect Dis. 2007; 26(8): 728-32.
8. Koybasi S., Parlak A.H., Serin E., Yilmaz F., Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol. 2006; 27(4): 229-32.
9. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Vakhrushina E.V. Recurrent aphthous stomatitis - classification, clinical forms and treatment. Review. Stomatologia 2010; 89(3): 76-80.
10. Sawair F.A. Recurrent aphthous stomatitis. J Altern Complement Med. 2010; 16(6): 651-5.
11. Tarakji B. Review of the current evidence on the diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. Review. Saudi Med J. 2011; 32(1): 85-6.

SUMMARY

CORRELATION MATRIX OF CHARACTERISTICS OF CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Koridze Kh., Aladashvili L., Taboridze I.

Tbilisi Hospital of the Veterans of War; University „Geomedy”; G. Robakidze University „Alma-mater”, Tbilisi, Georgia

The purpose of the present work is to study the correlation between the risk factors of chronic recurrent aphthous stomatitis.

The research was conducted on 62 patients between ages of 40 and 70 years at Tbilisi Hospital for Veterans of War. The analysis was carried out by Spearman's

Rank Correlation method using the statistical package SPSS 11.5.

We investigated: harmful habits, professional factors, background and accompanying illnesses, pathology of teeth, focal infection, emotional stress, genetic factors. Correlation matrix between the significant risk factors of chronic recurrent aphthous stomatitis is defined. Multiple correlations have the following factors: industrial dust, focal infections, emotional stress, anemia. Correlation diagram of etiological factors of chronic recurrent aphthous stomatitis is helpful for providing professional and expert services.

Keywords: chronic recurrent aphthous stomatitis, risk factors.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

Коридзе Х.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.

Тбилисский клинический госпиталь ветеранов войны; Университет „Геомед”; Университет „Алма-матер”, им. Г. Робакидзе, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение корреляционных связей между риск-факторами хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Работа выполнена на основе исследования 62 больных в возрасте от 40 до 70 лет из контингента Тбилисского госпиталя ветеранов войны. Корреляционный анализ проведен по методу Спирмена ($r > 0,25$; $p < 0,05$); анализ данных - с помощью пакета прикладных программ SPSS v11.5.

Изучены следующие факторы: социально-биологические, вредные привычки, производственно-профессиональные, фоновые и сопутствующие болезни, патология зубов, очаги фокальной инфекции, эмоциональный стресс, генетическая принадлежность. Определена корреляционная матрица между значимыми риск-факторами хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Множественными корреляционными связями обладают следующие факторы: действие производственной пыли, очаги фокальной инфекции, эмоциональный стресс, анемия. Составлена корреляционная схема этиологических факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита, которая поможет практическим стоматологам в проведении целенаправленного лечения и профилактики заболевания.

რეზიუმე

ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის ეტიოლოგიური ფაქტორების კორელაციური მატრიცა

ხ. ქორიძე, ლ. ალადაშვილი, ი. თაბორიძე

თბილისის ომის ვეტერანთა კლინიკური ჰოსპიტალი; უნივერსიტეტი „გეომედი“; გ. რობაქიძის სახ. უნივერსიტეტი „ალმა-მატერი“, თბილისი, საქართველო

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა კორელაციური კავშირის შესწავლა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის რისკ-ფაქტორებს შორის. სამუშაო შესრულებულია თბილისის ომის ვეტერანთა ჰოსპიტალში. გამოკვლეულია 40-დან 70 წლამდე ასაკის 62 ავადმყოფი აფთური სტომატიტი. კორელაციური ანალიზი ჩატარებულია

სპირმენის მეთოდის გამოყენებით (კორელაცია ითვლებოდა სარწმუნოდ, როცა $p < 0,05$). მონაცემთა ანალიზი ჩატარდა კომპიუტერული პროგრამა SPSS v11.5 საშუალებით.

შესწავლილია შემდეგი ფაქტორები: სოციალურ-ბიოლოგიური, მანეჟ ჩვევები, საწარმო-პროფესიული, ფონური და თანმხლები დაავადებები, კბილების პათოლოგია, ფოკალური ინფექციის კერები, ემოციური სტრესი, გენეტიკური მიდრეკილება. შედგენილია კორელაციური მატრიცა ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის ნიშნად ფაქტორებს შორის. მრავლობითი კორელაციური კავშირებით გამოირჩევიან შემდეგი ფაქტორები: საწარმო მტერის მოქმედება, ფოკალური ინფექციის კერები, ემოციური სტრესი, ანემია. ქრონიკული რეციდიული აფთური სტომატიტის ეტიოლოგიური ფაქტორების კორელაციური სქემა დაეხმარება პრაქტიკოს სტომატოლოგებს მიზანმიმართული მკურნალობის და პროფილაქტიკის ჩატარებაში.

МОРФОГЕНЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АНОДЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ АНАЛЬНЫМИ ТРЕЩИНАМИ

Ифтодий А.Г., Козловская И.М., Давыденко И.С., Тюленева Е.А., Бесединская Е.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

На сегодняшний день анальная трещина занимает третье место по распространенности среди проктологических заболеваний [3]. Удельный вес больных с хронической анальной трещиной в структуре специализированных колопроктологических стационаров составляет от 9 до 12% [1,3]. Несмотря на относительную эффективность и доступность широкого спектра известных способов хирургического и консервативного лечения анальных трещин, продолжается поиск новых методов, направленных на сокращение продолжительности лечения, улучшение функциональных результатов и профилактику рецидивов заболевания.

В публикациях последних лет все чаще упоминается о том, что патогенез хронической анальной трещины (ХАТ) по сей день до конца не изучен. Известно множество причин возникновения анальной трещины. Среди них, как наиболее вероятные, рассматриваются: сосудистые нарушения, изменения перианального эпителия (паракератоз), нейромышечные изменения и травма анального сфинктера [9,10,11].

Наиболее частой причиной возникновения острых трещин является дефект слизистой оболочки анального канала, развивающийся при прохождении твердых каловых масс. В задней стенке анального канала имеются анатомические предпосылки к образованию трещин: здесь расположены более глубокие дистальные части анальных пазух (крипт), а также сходятся сухожильные окончания мышц анального сфинктера [4]. У женщин уязвимым местом анального канала является его передняя часть, где сходятся вульва, влагалище и фиброзный центр промежности. Поэтому трещины в передней части анального канала встречаются, в основном, у женщин [7]. На боковых стенках анального канала трещины возникают реже. Участок слизистой оболочки в указанных зонах, подвергаясь воздействию высоковирулентной прямокишечной флоры, скарифицируется, а затем уплотняется, углубляется и, таким образом, формируется действительно трещина - продольный дефект слизистой оболочки с четкими краями и дном. На дне такой трещины-язвы, вследствие постоянного

неспецифического воспаления, патологически изменяется структура нервных окончаний пораженного участка стенки заднепроходного канала, а именно, нервные окончания оголяются, что приводит к выраженному болевому синдрому. Верхний полюс дефекта остается в пределах зубчатой линии, т. е. не переходит на слизистую оболочку прямой кишки. При хроническом течении края такой язвы уплотняются и утолщаются, особенно, в дистальной части трещины, где, при этом, формируется полиповидное соединительнотканное утолщение - «сторожевой бугорок», а в проксимальном отделе, т. е. на уровне самой зубчатой линии иногда определяется гиперпластический анальный сосочек [2,5,6].

Причиной образования анальных трещин могут быть и нейрогенные расстройства с длительным спазмом внутреннего и наружного анальных сфинктеров [8]. Тонический спазм – один из факторов формирования «порочного круга», способствующего прогрессированию анальной трещины: трещина вызывает стойкий мышечный спазм, который, в свою очередь, способствует ишемии тканей стенок анального канала и мешает заживлению анальной трещины. Спазм анального сфинктера является рефлекторным, связанным с интенсивным болевым симптомом и является одним из основных звеньев патогенеза заболевания [6,9]. Боль, сопровождающая дефекацию, усиливает спазм анального сфинктера, а спазм, в свою очередь, усиливает гипоксию тканей анального канала, за счет сдавления внутритканевых сосудов и сопутствующих нарушений микроциркуляции и иннервации. Спазм, вызываемый болью, ухудшает кровоснабжение, вызывает ишемию тканей стенок анального канала. Таким образом, анальная трещина является полиэтиологическим заболеванием, что необходимо учитывать в процессе лечения.

Целью исследования явилось установить особенности морфогенеза структурных изменений анодермы у пациентов с хроническими анальными трещинами для обоснования выбора метода лечения.

Материал и методы. В хирургическом отделении № 1 БСМП, проктологическом отделении Областной клинической больницы г. Черновцы и в проктологическом отделении Киевской городской клинической больницы № 18 в период с 2012 по 2015 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 33 пациентов с ХАТ, которые предварительно уже лечились консервативно в соответствии с общепринятыми методами; длительность заболевания пациентов составляла более 3 лет (в среднем, $4,7 \pm 1,2$ лет).

Материалом для данного исследования послужили образцы ткани анальной трещины. Иссечение ХАТ проводили единым комплексом, который включал дно и края язвы, гипертрофированный анальный сосочек и

сторожевой бугорок. Образцы фиксировали в течение 48 часов в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. После фиксации высеченный кусок анодермы разрезали лезвием в поперечной плоскости на три части и соответственно маркировали: первый сегмент включал гипертрофированный анальный сосочек, второй – дно и края язвы, третий - сторожевой бугорок.

Материал обезжизняли в спиртах в восходящей концентрации и заключали в парафин. Серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином (с обзорной целью), пикрофуксином по van Gieson с доокрашиванием клеточных ядер гематоксилином методом Вейгерта (с целью определения степени развития фибропластических процессов), хромотроп-водный голубой по методике Н.З. Слинченко (с целью идентификации фибрина и волокнистых компонентов стромы).

При выполнении гистологических исследований использовали люминисцентный микроскоп ЛЮМАМ-Р8 (Россия); увеличение $\times 40-1000$. Цифровые копии оптического изображения участков микроскопических препаратов получали посредством цифрового фотоаппарата Olympus C740UZ (Япония).

Результаты и их обсуждение. *Результаты макроскопического исследования.* Во всех исследованных случаях обнаруживали язвенный дефект многослойного плоского эпителия анального канала овальной или треугольной формы. Верхний полюс не выходил за пределы слизистой оболочки прямой кишки. Края раны были значительно утолщены, плотные, округлые, набухшие. Дно язвы в большинстве случаев было представлено соединительной тканью с выраженным фиброзом. У нижнего края дефекта определялось полипообразное утолщение – сторожевой бугорок, а на уровне зубчатой линии – гипертрофированный анальный сосочек. Длина трещины не превышала 1,5 см. Преимущественно ХАТ локализовались по средней линии задней стенки, реже – по передней стенке или на других участках анального канала.

Результаты микроскопического исследования. При гистологическом исследовании первый сегмент, который включал гипертрофированный анальный сосочек, состоял из плотной неоформленной соединительной ткани. Во всех исследованных случаях отмечали выраженный отек, значительное увеличение количества фибробластов и коллагеновых волокон, которые окрашивались пикрофуксином в ярко красный цвет. Кровеносные капилляры были расширенны и полнокровны. Покровный эпителий в сохранившихся участках был с выраженными явлениями акантоза и паракератоза.

Во втором сегменте (дно и края язвы) обнаружен дефект многослойного плоского эпителия. Эпидер-

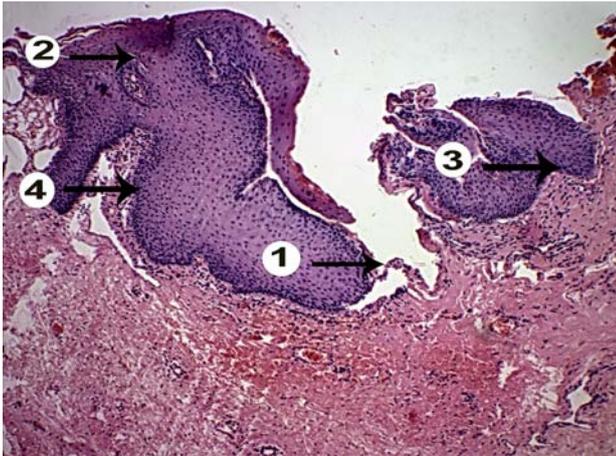


Рис. 1. Хроническая анальная трещина. Поперечный гистологический срез области краев и дна язвенного дефекта. Дефект многослойного плоского эпителия (1). Эпидермис краевой области раны гипертрофированный, нависает над дном, с явлениями паракератоза (2) и акантоза (3). Гиперплазия базального слоя клеток (4). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Об.20х. Ок.10х

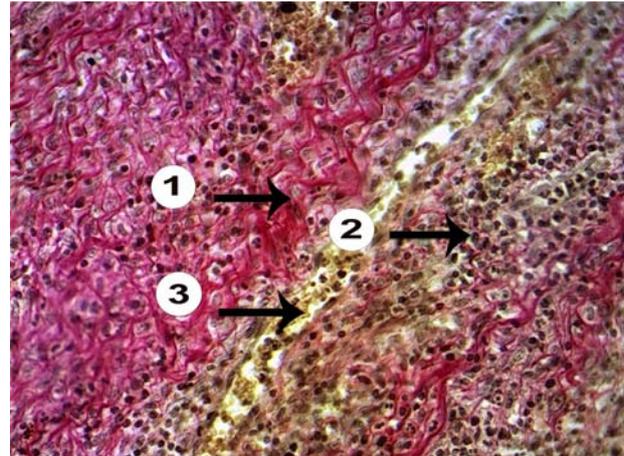


Рис. 2. Хроническая анальная трещина. Поперечный гистологический срез области дна язвенного дефекта. Склерозированная соединительная ткань с повышенным количеством коллагеновых волокон, которые формировали фуксинофильные пучки (1). Умеренная периваскулярная воспалительная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, плазмоцитами и лимфоцитами (2). Полнокровие кровеносных сосудов (3). Окраска пикрофуксином за Van Gieson с докрасиванием клеточных ядер гематоксилином Вейгерта. Микрофотография. Об.40х. Ок.10х

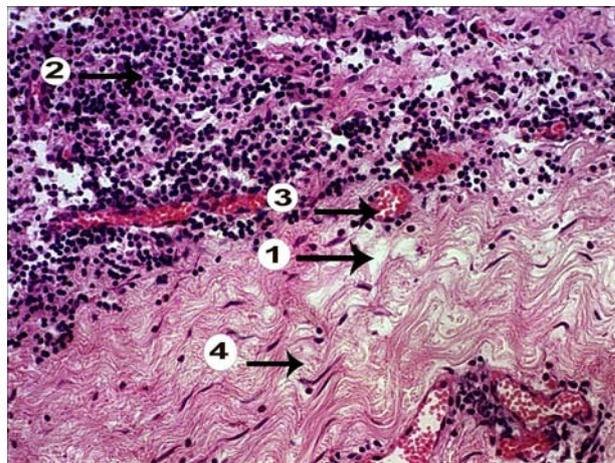


Рис. 3. Хроническая анальная трещина. Поперечный гистологический срез области боковых стенок. Умеренный интерстициальный отек (1) и значительная очаговая интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация (2). Полнокровие кровеносных сосудов (3). Склерозированная соединительная ткань с повышенным количеством коллагеновых волокон (4). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Об.40х. Ок.10х

мис краевого участка раны был гипертрофирован, с явлениями паракератоза и акантоза, нависал над дном язвы (рис.1). Признаки миграции эпителия в зону поражения отсутствовали. Поверхность дна и краев раны в 31 случае (94%) с наслоениями грубоволокнистых масс фибрина, который окрашивался пикрофуксином в желтый цвет, эозином – в розовый. Дно язвы в 29 (88%) случаях состояло из склерозированной соединительной ткани (рис. 2). Отмечалось повышенное количество коллагеновых волокон, которые формировали фуксинофильные пучки. В 24 случаях (73%) рубец

на участке дна трещины распространялся на глубину 3,4мм ($0,3 \pm 0,02$). Имелись отдельные комплексы вновь образовавшихся кровеносных сосудов, различных по величине, с преимущественной локализацией в боковых стенках раны; а также кровеносные сосуды с периваскулярным фиброзом в глубоких участках раны. Отмечался умеренный интерстициальный отек с распространением его на прилежащие ткани и очаговая интерстициальная воспалительная инфильтрация, в основном, из лимфоцитов и фибробластов; количество макрофагов было незначительно (рис. 3).

На поверхности сторожевого бугорка из третьего исследуемого сегмента отмечалась гиперплазия эпидермиса, особенно клеток базального слоя с выраженным акантозом, свойственным хроническому воспалению. Количество рядов клеток достигало 6-8.

Таким образом, учитывая рубцовую перестройку анодермы дна язвы, по всей вероятности, обусловленную гипоксией, вызванной сфинктероспазмом, сопровождаемой активацией коллагенпродуцирующей функции фибробластов и отсутствие признаков эпителизации, следует рекомендовать хирургическое лечение ХАТ с иссечением дна и краев трещины в комплексе с гипертрофированным анальным сосочком и сторожевым бугорком.

Выводы

1. Морфогенез структурных изменений анодермы у больных с хроническими анальными трещинами связан с гипоксией, что приводит к активации коллагенпродуцирующей функции фибробластов с образованием рубцовых изменений ткани дна язвы и отсутствием признаков эпителизации.
2. Больным с хроническими анальными трещинами следует рекомендовать хирургическое лечение с иссечением не только дна и краев, но и гипертрофированного анального сосочка и сторожевого бугорка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова В.В., Ибрагимова Э.А. Хирургическая тактика и комплексное лечение больных с хронической анальной трещиной. Вестник Башкирского государственного медицинского университета 2014; 3: 612-116.
2. Гайнутдинов Ф.М., Гумерова Г.Т., Яппарова А.А. Морфологическая сравнительная оценка эффективности применения суппозиторий при экспериментальной модели острой трещины анального канала. Медицинский вестник Башкортостана 2008; 5: 44-46.
3. Малева Е.А., Грекова Н.М., Кандалова Е.Н. Комплексное лечение хронической анальной трещины на фоне неспецифического проктита. Хирург. 2012; 2: 58-62.
4. Шахрай С.В. Лечение анальной трещины в амбулаторных условиях. Современное состояние проблемы. Военная медицина 2010; 2: 62-65.
5. Bhardwaj R., Parker M.C. Modern perspectives in the treatment of chronic anal fissures. Ann R Coll. Surg. Engl. 2007; 89(5): 472-478.
6. Khalique A., Jawaid M., Bakhtiar N. Headache with local application of glyceryl trinitrate and diltiazem in chronic anal fissure: a randomized controlled trial. The Internet Journal of Surgery 2013; 30(1): 163-169.
7. Memon M.R., Arshad S., Bozdar A.G., Shah SQA. Lateral Internal Sphincterotomy Versus Chemical Sphincterotomy in anal fissure. Rawal Med J. 2010; 35(2): 180-183.

8. Samim M, Twigt B., Stoker L., Pronk A. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. Ann Surg. 2012; 255: 18-22.
9. Theodoropoulos G.E., Spiropoulos V., Bramis K. et al. Dermal flap advancement combined with conservative sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. Am Surg. 2015; 81(2): 133-142.
10. Vershenya S, Klotz J, Joos A. et al. Combined approach in the treatment of chronic anal fissures. Updates Surg. 2015; 67(1): 83-89.
11. Zubair M., Saaq M., Shah S.A. Efficacy and safety of subcutaneous lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014; 26(2): 141-144.

SUMMARY

MORPHOGENESIS OF THE ANODERM STRUCTURAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC ANAL FISSURES

Iftodiy A., Kozlovska I., Davydenko I., Tiuleneva E., Besedinska E.

Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

The objective of the study is to find peculiarities of the anoderm structural changes of morphogenesis in patients with chronic anal fissures (CAF) for further substantiation of therapeutic methods. The material of the study was the tissues of dissected anal complex (bottom and margins of ulcer, hypertrophic anal papilla, sentinel pile) from 33 patients. Histological examination found the defect of the stratified squamous epithelium. The epidermis of the marginal area of the wound, hypertrophic with signs of parakeratosis and acanthosis, hanged over the bottom. The surface of the bottom and margins of the wound in 31 cases (94%) was with thickening of rough fibrous masses. The bottom of ulcer in 29 (88%) cases is presented by sclerosed connective tissue. An increased amount of collagen fibers was found forming fuchsinophilic bundles. In 24 (73%) cases the scar on the fuchsin bottom of fissure was 3,4 mm (0,3±0,02) in deep. There are separate complexes of newly formed blood vessels with prevailing localization in the lateral walls of the wound. The blood vessels were with main by fibrosis in deep areas of the wound. Moderate interstitial edema and focal interstitial inflammatory infiltration mostly of lymphocytes and fibroblasts were detected; the amount of macrophages was not substantial. Considering cicatricial rebuilding of the anoderm of ulcer bottom caused, first of all, by hypoxia leading to activation of collagen-producing function of fibroblasts and absence of the signs of epithelization, patients with CAF should be treated surgically dissecting the bottom and margins of fissure in the complex with hypertrophic anal papilla and sentinel pile.

Keywords: chronic anal fissure, anoderm morphogenesis.

РЕЗЮМЕ

МОРФОГЕНЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АНОДЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ АНАЛЬНЫМИ ТРЕЩИНАМИ

Ифтодий А.Г., Козловская И.М., Давыденко И.С., Тюленева Е.А., Бесединская Е.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Цель исследования – выявить особенности морфогенеза структурных изменений анодермы у пациентов с хроническими анальными трещинами (ХАТ) для выбора адекватного метода лечения. Материалом данного исследования были ткани высеченного анального комплекса (дно и края язвы, гипертрофированный анальный сосочек, сторожевой бугорок) от 33 пациентов. Гистологическое исследование трещины выявило дефект многослойного плоского эпителия. Эпидермис краевого участка раны гипертрофирован, с явлениями паракератоза и акантоза, нависал над дном. Поверхность дна и краев раны в 31 (94%) случае с наслоениями грубоволокнистых масс фибрина. Дно язвы в 29 (88%) случаях состояло из склерозированной соединительной ткани. Отмечалось повышенное количество коллагеновых волокон, которые формировали фуксинофильные пучки. В 24 (73%) случаях рубец на участке дна трещины распространялся на глубину 3,4 мм ($0,3 \pm 0,02$). Имеются отдельные комплексы вновь образовавшихся кровеносных сосудов с преимущественной локализацией в боковых стенках раны, с периваскулярным фиброзом в ее глубокие участки. Отмечались умеренный интерстициальный отек с распространением на прилежащие ткани и очаговая интерстициальная воспалительная инфильтрация, преимущественно из лимфоцитов и фибробластов; количество макрофагов - незначительное.

Учитывая рубцовую перестройку анодермы дна язвы, обусловленную, по всей вероятности, гипоксией, сопровождаемой активацией коллагенпродуцирующей функции фибробластов, и отсутствие признаков эпителизации, авторы рекомендуют хирургическое лечение ХАТ с иссечением дна и краев трещины вместе с гипертрофированным анальным сосочком и сторожевым бугорком.

რეზიუმე

ანოდერმის სტრუქტურული ცვლილებების მორფოგენეზი ავადმყოფებში ქრონიკული ანალური ნაპრალით

ა. იფტოდია, ი. კოზლოვსკაია, ი. დავიდენკო,
ე. ტიულენევა, ე. ბესედინსკაია

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული ანალური ნაპრალით (ქან) პაციენტებში ანოდერმის სტრუქტურული ცვლილებების მორფოგენეზის თავისებურებების დადგენა ადეკვატური მკურნალობის მეთოდის შერჩევისათვის.

კვლევის საგანი იყო 33 პაციენტისაგან ამოკვეთილი ანალური კომპლექსის ქსოვილები (წყლულის კიდე და ძირი, ჰიპერტროფიული ანალური დვრილი, სადარაჯო ბორცვი). ნაპრალის ჰისტოლოგიურმა კვლევამ გამოავლინა მრავალშროვანი ბრტყელი ეპითელიუმის დეფექტი; ჭრილობის კიდის ეპიდერმისის ჰიპერტროფია, პარაკერატოზის და აკანტოზის თანხლებით. ჭრილობის ძირი და კიდეები 31 (94%) შემთხვევაში ამოყენილი იყო ფიბროზული ღრმაბოჭკოვანი მასით; აღინიშნებოდა კოლაგენური ბოჭკოების მომატებული რაოდენობა, რომლებიც ჰქმნიდნენ ფუქსინოფილურ კონებს. 24 (73%) შემთხვევაში აღინიშნებოდა ნაწიბური ნაპრალის ძირის მიდამოში 3,4 მმ ($0,3 \pm 0,02$) სიღრმეზე, ახლადწარმოქმნილი სისხლძარღვების ცალკეული კომპლექსები, ლოკალიზაციით ჭრილობის გვერდით კიდეებზე, პერივასკულური ფიბროზით ჭრილობის ღრმა უბნებში. გამოვლენილია ზომიერი ინტერსტიციული შეშუპება გვერდით ქსოვილებზე გავრცელებით და კეროვანი ინტერსტიციული ანთებითი ინფილტრაცია; მაკროფაგების რაოდენობა - უმნიშვნელო.

ავტორები ითვალისწინებენ ანოდერმის წყლულის ძირის ნაწიბუროვან გარდაქმნას, რომელიც განპირობებულია ჰიპოქსიით ფიბრობლასტების კოლაგენწარმოქმნელი ფუნქციის აქტივაციით და ეპითელიზაციის ნიშნების არარსებობით მიზანშეწონილად მიიჩნევა ქანის ქირურგიული მკურნალობა - ნაპრალის ძირის და კიდეების ამოკვეთა ჰიპერტროფიულ ანალურ დვრილთან ერთად.

ОЦЕНКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

Мустафин Р.А., Бакиров А.Ж.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Стратегически важным направлением в борьбе с тяжелой гипоксемией у больных реанимационного профиля является своевременное использование принудительной вентиляционной поддержки. Гипоксемия, рефрактерная к интенсивной терапии, как правило, обусловлена нарушением рестриктивной функции лёгочной ткани в связи с травмой или заболеванием [1,2,4,8].

Данный факт диктует необходимость применения респираторного «протезирования» собственного несостоятельного дыхания пациента, что позволяет уменьшить «цену» дыхания, улучшить газовый состав крови, нормализовать или улучшить биомеханические свойства лёгких. Из последних значимой и показательной в рамках газообменной способности является растяжимость или комплайнс лёгочной ткани. Выраженное снижение данного показателя и, следовательно, рестриктивной функции лёгких, ведущее к гипоксемии, наблюдается при синдроме острого лёгочного повреждения (СОЛП) как стресс-ответ организма на тяжелую скелетную травму, отравление или заболевание. Патологические изменения, присущие СОЛП, требуют проведения целенаправленной незамедлительной комплексной терапии, включающей, в первую очередь, вспомогательную и принудительную вентиляционную поддержку [1,2,4,5,10,11].

Спазм лёгочных капилляров в ответ на гипоксию при остром повреждении лёгких поддерживает интерстициальный отек, что приводит к снижению комплайенса и выраженным сдвигам в газовом составе крови. Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, увеличение функционального мёртвого пространства, приводящие к прогрессирующей гипоксемии, подчеркивают значимость раннего использования вентиляционной поддержки у пациентов с СОЛП даже при отсутствии клинических проявлений острой дыхательной недостаточности в начальном периоде развития указанного осложнения [1,3,6,9].

Использование рекрутмент-маневра в тяжелых случаях СОЛП и резистентной гипоксемии позволяет вовлечь в процесс вентиляции дополнительное количество альвеол, и, тем самым, повысить кислородную емкость крови при сниженной растяжимости лёгочной ткани [1,2,4,7,8,10].

Целью данного исследования явился анализ динамики биомеханических свойств легочной ткани у реанимаци-

онных больных с явлениями тяжелых рестриктивных нарушений, находящихся на вентиляционной поддержке и разработка наиболее оптимальной комбинации параметров дыхания, способствующих нивелированию сниженной рестриктивной функции лёгких и устранению кислородной недостаточности.

Материал и методы. Обследованию подверглись результаты кислотно-щелочного состояния и динамика основных показателей биомеханических свойств лёгких у 32 пациентов (мужчин 23, женщин 9) реанимационного профиля. Больным проводилась вспомогательная и принудительная искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), показанием к которой явилась выраженная гипоксемия в результате заболевания или травмы, а в ряде случаев явившаяся одним из проявлений СОЛП.

У 21 пациента диагностирована тяжелая сочетанная травма, включающая комбинацию тяжелой черепно-мозговой травмы с переломом костей скелета: таза (n=6), бедренной кости (n=4), рёбер (n=7) и костей голени (n=4). У 7 пациентов верифицирована острая двусторонняя внебольничная пневмония, явившаяся причиной развития тяжелой острой дыхательной недостаточности, выявленной при поступлении больных в стационар. В 4 случаях потребовалась респираторная поддержка в связи с развитием септического шока на фоне тяжелого уросепсиса (n=2) и тромбоза мезентеральных сосудов с развитием разлитого гнойно-фибринозного перитонита (n=2).

При оценке эффективности вентиляционной поддержки в период принудительной и вспомогательной (при отключении от вентиляции) ИВЛ и анализе динамики рестриктивной функции лёгких учитывались показатели основных паттернов внешнего дыхания – комплайнс легочной ткани (С_{стат}, мл/см вод.ст.), экспираторная константа выдоха (R_c, сек), свидетельствующая о степени проходимости дыхательных путей, величина сопротивления дыхательных путей (R, см вод.ст./л/сек), частота формирования и величина спонтанного положительного давления в конце выдоха (аутоПДКВ, см вод.ст.) и её динамика на фоне задаваемого врачом уровня положительного давления в конце выдоха (ПДКВ, см вод.ст.).

Следует подчеркнуть, что у 14 больных имелись клинико-инструментальные признаки СОЛП, в остальных случаях преобладали сдвиги кислотно-щелочного

равновесия в сторону компенсированного ($n=7$), декомпенсированного ($n=6$) респираторного ацидоза (без инфильтрации лёгочных полей и оптимальной величине индекса оксигенации) и декомпенсированного ($n=6$) смешанного ацидоза ($n=5$). Диагноз СОЛП устанавливали посредством шкалы повреждения лёгких [1,7,9]. У 2 пациентов с тяжелой скелетной травмой имеющиеся признаки повреждения лёгких при индексе оксигенации (ИО) менее 100 мм рт.ст. и выраженных клинических проявлениях острой дыхательной недостаточности (ОДН) были расценены, как проявление острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в связи с чем была предпринята попытка рекрутмент-маневра (концепция «открытых лёгких»).

Данный подход заключался в ступенчатом – по 4-6см вод.ст. в течение 7-10 минут повышении пикового давления вдоха и ПДКВ до уровней, при которых наблюдалось увеличение ИО (целевое значение – 460-480мм рт.ст.). Как правило, это происходило при пиковом давлении вдоха в 50-56 см вод.ст. и ПДКВ в 20-28см вод.ст. Затем пиковое давление на вдохе и ПДКВ снижали по 1-2 см вод.ст. до резкого падения ИО (более чем на 50-70 мм рт.ст.), после чего величины пикового давления вдоха и ПДКВ возвращали к первоначальным. После повторного увеличения данных параметров, их последующее снижение проводили до уровней на 2-3см вод.ст. выше, чем при которых наблюдалось быстрое падение оксигенации [5].

С целью контроля эффективности газообменной функции лёгких учитывались результаты кислотно-щелочного состояния (КЩС): парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови (P_{aO_2} , P_{aCO_2} , мм рт. ст.), рН крови, сатурация артериальной крови (S_{aO_2}), дефицит буферных оснований (ВЕ, ммоль/л). Значимым критерием как в плане диагностики СОЛП, так и для оценки вентиляции лёгких являлся индекс оксигенации (ИО), представляющий собой соотношение P_{aO_2} к фракционной концентрации кислорода на вдохе (F_{iO_2}), определяемый на протяжении всего периода респираторной поддержки.

Во всех случаях управляемой вентиляции использовался режим контроля давления (PCV); при переводе пациентов на самостоятельное дыхание применялась методика SIMV – вентиляция с контролем по объёму.

Вентиляция лёгких в управляемом режиме проводилась при параметрах нормовентиляции: дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг; частота дыхания 12-16 в мин, соотношение вдоха к выдоху (I:E) устанавливали у большинства пациентов ($n=26$) как 1:2, при устойчивой гипоксемии временно заменяли инвертным – 2:1 ($n=6$).

Результаты и их обсуждение. У 8 пациентов с признаками СОЛП результаты КЩС отражали декомпенсиро-

ванный респираторный ацидоз при средних значениях рН крови в $7,0\pm 0,31$, P_{aCO_2} и P_{aO_2} в $50,5\pm 1,3$ мм рт.ст. и $61,4\pm 1,2$ мм рт.ст. соответственно. Отмечался достаточно заметный дефицит ВЕ – снижение данного показателя до $-3,5 \dots -6,0$ ммоль/л. Индекс оксигенации при этом варьировал в пределах 170-205 мм рт.ст.

У данных пациентов отсутствовали клинически значимые проявления дыхательной недостаточности, а диагноз острого лёгочного повреждения устанавливался только на основании лабораторно-инструментального обследования. Принимая во внимание результаты КЩС, больные переводились на управляемую вентиляцию лёгких. При оценке исходного состояния механических свойств лёгких отмечалось весьма выраженное снижение Сстат – $49,5\pm 2,4$ мл/см вод.ст. при оптимальных значениях R_c и $R - 0,8-1,0$ сек и $1,4-1,6$ см вод.ст./л/сек соответственно. Учитывая относительно невысокий уровень аутоПДКВ – $3,3\pm 0,2$ см вод.ст., величину ПДКВ устанавливали на 3-4 см вод.ст. выше его значения. Используя заданный режим вентиляции при соотношении I:E 1:2 и установленных параметрах вентиляции, к концу первых суток ИВЛ (на фоне глубокой миоплегии и седации) величина Сстат повысилась на 12-17% от исходных показателей. Величины R_c и R не претерпели существенных изменений от первоначальных значений.

Положительная динамика со стороны газового состава крови отмечалась уже спустя несколько часов вентиляционной поддержки и выражалась в увеличении P_{aO_2} до $87,8\pm 3,2$ мм рт.ст., снижении P_{aCO_2} до $43,0\pm 2,1$ мм рт.ст. и повышении S_{aO_2} до 90-94% (при исходном значении её диапазона в 81-90%). На фоне улучшения кислородной ёмкости крови удалось нивелировать декомпенсированный респираторный ацидоз, что отражалось в повышении рН крови до $7,37\pm 0,2$ и уменьшении дефицита ВЕ на 20-34%.

В случаях СОЛП при развёрнутой клинической картине дыхательной недостаточности ($n=6$) отмечалась более выраженная гипоксемия, которая сопровождалась более низкими показателями P_{aO_2} ($48,1\pm 1,3$ мм рт.ст.), высоким P_{aCO_2} ($70,3\pm 2,1$ мм рт.ст.) при S_{aO_2} в значении 67-81%. У таких пациентов после 6-8 часов управляемой вентиляции с заданными параметрами дыхательных паттернов, учитывая выраженную гипоксемию и гиперкапнию, устанавливали инвертное соотношение I:E (2:1). Данная тактика проводилась в течение 3-4 часов с последующим переходом к нормальному соотношению I:E (1:2) в связи с ростом аутоПДКВ с 2-4см вод.ст. до 7-11 см вод.ст. Для устранения указанного явления, а также с целью предупреждения баро- и волюмотравмы лёгких увеличивали уровень ПДКВ до 10-12 см вод.ст. до снижения аутоПДКВ в 3-5 см вод.ст., т.е. до исходных значений. Применяемая тактика способствовала стабилизации одновременно и

показателей КЩС – увеличение рН крови на 11-15% (7,30±0,2), ИО до 195,5±4,1 мм рт.ст. (при исходном 130,1±2,1 мм рт.ст.).

Повышение PaO₂ и, соответственно, уменьшение PaCO₂ имело прямую корреляцию с изменением Сстат. В данных случаях наблюдался рост величины растяжимости лёгочной ткани уже спустя 10-14 часов вентиляционной поддержки на 15-19% (с 60,8±4,3 мл/см вод.ст. до 90,2±2,2 мл/см вод.ст.). Показатели R_c и R, аналогично предыдущей группе пациентов, достоверно не изменялись на протяжении всего периода принудительной вентиляции.

Применение рекрутмент-маневра у 2 пациентов было обусловлено рефрактерной гипоксемией, выразившейся практически в тех же значениях КЩС и биомеханических свойствах лёгких, присущих больным СОЛП, однако при ИО менее 100 мм рт.ст. (92 мм рт.ст. и 83 мм рт.ст. соответственно).

Концепция «открытых лёгких» в данных случаях способствовала кратковременной стабилизации механических свойств лёгких и газового состава крови. Отмечалось увеличение PaO₂ на 26% и 31% со снижением PaCO₂ на 30% и 29% соответственно. Учитывая характер тяжелой скелетной травмы (перелом ребер, костей тазового кольца), дальнейшее снижение Сстат и показателей газов крови было обусловлено тяжелым ОРДС, повлекшим развитие резистентных к интенсивной терапии гипоксемии и гиперкапнии.

Несмотря на комплексную терапию, включающую помимо респираторной поддержки инфузионно-трансфузионную тактику, обезболивание и дренирование плевральных полостей, у пациентов прогрессировала сердечно-сосудистая недостаточность на фоне тяжелого травматического шока, приводящая к летальному исходу.

У больных с острой внебольничной пневмонией ИВЛ предпринималась в первый час госпитализации в отделении интенсивной терапии, учитывая снижение PaO₂ до 61,3±2,0 мм рт.ст., повышение PaCO₂ до 55,2±2,3 мм рт.ст. и падение SaO₂ до 84,5±1,4%. Растяжимость лёгких в момент перевода на ИВЛ отличалась низким Сстат (60,1±1,3 мл/см вод.ст.) при одновременно высоких показателях R_c (1,5±0,04 сек) и R (1,7±0,03 см вод.ст./л/сек). Последние значения, отражающие в целом проходимость дыхательных путей, были связаны с обструкцией бронхов обильным количеством слизистогнойной мокроты, что потребовало регулярного (3-4 раза/сут) лаважа трахеобронхиального дерева.

Очищение нижних дыхательных путей способствовало нормализации показателей R_c и R к концу первых суток респираторной терапии. На фоне установленного

ПДКВ в 7-8 см вод.ст. удалось несколько стабилизировать газовый состав крови – увеличить PaO₂ до 88,5±2,3 мм рт.ст. и SaO₂ до 94-97%. Регресс респираторного ацидоза был более медленным – повышение рН крови до 7,36-7,38 (с 6,9-7,1) отмечалось только с 28-36 часов управляемой вентиляции лёгких.

Величину Сстат, наряду с достоверной стабилизацией показателей R_c и R (0,7-0,9 сек и 1,3-1,6 см вод.ст./л/сек соответственно) удавалось поддерживать на уровне 99,5±2,4 мл/см вод.ст. к концу первых – началу вторых суток респираторного «протезирования» на фоне дополнительно проводимой антимикробной и муколитической терапии.

В дальнейшем, по мере устранения явлений гипоксемии и при поддержании остальными больными во время вспомогательной вентиляции (режим SIMV) адекватного газового состава крови производилось полное отключение от вентиляционной поддержки с последующей экстубацией трахеи.

Выводы

1. Раннее использование искусственной вентиляции лёгких у больных со сниженной рестриктивной функцией лёгких, сопровождающейся гипоксемией, позволит устранить кислородную недостаточность и стабилизировать газообменную функцию лёгких.
2. Основным направлением при проведении принудительной вентиляции лёгких у пациентов с острым повреждением лёгких, независимо от вызвавшей его причины, является соблюдение оптимальной величины положительного давления в конце выдоха, соотношения вдох/выдох при сохранении оптимального парциального давления кислорода и сатурации гемоглобина крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология и интенсивная терапия. Под ред. Гельфанда Б.Р. М.: «Литтерра»; 2013; 661.
2. Гесс Д.Р., Качмарек Р.М. Искусственная вентиляция лёгких. Пер. с англ. под ред. Шурыгина И.А. СПб.: БИНОМ; 2009: 432.
3. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер с англ. Под ред. Зильбера А.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 528.
4. Хеннеси А.М., Джапп А.Дж. Анализ газов артериальной крови понятным языком. Пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиля. М.: Практическая медицина; 2014: 133.
5. Chun-Ta Huang, et al. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Critical Care*. 2014; 18: 102.
6. Epstein S.K., Singh N. Respiratory acidosis. *Respire Care*. 2001; 46: 366-383.
7. Gajic O. et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score

in a multicenter cohort study. *Respir Crit Care Med.* 2010; 183(4): 462–470.

8. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *Clin Invest.* 2012; 122(2): 731-740.

9. Patrick J., Ernest E. Lung Injury Severity Scoring in the Era of Lung Protective Mechanical Ventilation: The PaO₂/FiO₂ Ratio. *Trauma-Injury Infection & Critical Care* 2003; 285-289.

10. Ragaller M., Richter T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 43-51.

11. Salome C.M. et al. Physiology of obesity and effects on lung function. *Appl Physiol.* 2010; 108(1): 206–211.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PULMONARY VENTILATION FUNCTION AT INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Mustafin R., Bakirov A.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan

The article presents the functional characteristics of lung tissue in reanimation profile patients with different pathologies with forced ventilation and auxiliary support on the background.

The aim of this study was to analyze the dynamics properties of lung tissue in intensive care unit patients with symptoms of severe violations of restrictive lung tissue being on ventilatory support.

Results were subjected to analysis of acid-base status and dynamics of the main indicators of the biomechanical properties of the lung in 32 patients with severe concomitant injury (n=21), acute bilateral community-acquired pneumonia (n=7), septic shock (n=4) during the entire period of the respiratory “prosthetics” (before and after the beginning of mechanical ventilation).

Using during ventilatory support of patients with initial symptoms of the syndrome of acute lung damage and reduced lung function restrictive positive end-expiratory pressure of 6-10 cm of water column when the conventional (1:2; 1:2.5 at $p \leq 0.05$) and invert (2:1 at $p \leq 0,1$) ratio inhale/exhale, relatively low tidal volume (6-8 ml/kg) allows increase the compliance of the lung tissue to 11-29%. Increased expiratory time constant has a direct correlation with the value of airway resistance was due not only to the maintenance of optimal parameters for MVV (mechanical voluntary ventilation), but regular lavage of the tracheobronchial tree, which allows to maintain patency of the lower respiratory tract.

The main areas during mechanical ventilation of lungs in patients with a sharp decline in restrictive lung function (ARDS, pneumonia), regardless of the reason it was summoned, optimal value is the observance of the positive end-expiratory pressure, the ratio of inhale/exhale (depending on the degree of hypoxemia), to maintain sufficient blood oxygen saturation and partial pressure of oxygen in the blood plasma.

Keywords: pulmonary compliance, respiratory mechanics, mechanical ventilation, positive end-expiratory pressure, airway resistance.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

Мустафин Р.А., Бакиров А.Ж.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

В статье представлены функциональные особенности легочной ткани у больных реанимационного профиля с различной патологией на фоне проведения принудительной и вспомогательной вентиляционной поддержки.

Целью данного исследования явился анализ динамики биомеханических свойств легочной ткани у реанимационных больных с явлениями тяжелых рестриктивных нарушений, находящихся на вентиляционной поддержке.

Проанализированы результаты кислотно-щелочного состояния и динамика основных показателей биомеханических свойств лёгких у 32 пациентов с тяжелой сочетанной травмой (n=21), острой двусторонней внебольничной пневмонией (n=7), септическим шоком (n=4) на протяжении всего периода респираторного «протезирования» (до- и после начала механической вентиляции лёгких).

Использование во время вентиляционной поддержки положительного давления в конце выдоха в 6-10 см вод. ст. при общепринятом (1:2; 1:2,5 при $p \leq 0,05$) и инвертном (2:1 при $p \leq 0,1$) соотношении вдох/выдох, относительно невысоком дыхательном объёме (6-8 мл/кг) позволяет увеличить комплайнс лёгочной ткани на 11-29% у пациентов с начальными признаками синдрома острого лёгочного повреждения и сниженной рестриктивной функцией лёгких. Увеличение временной экспираторной константы находилось в прямой корреляции с величиной сопротивления дыхательных путей и было связано не только с поддержанием оптимальных

параметров искусственной вентиляции лёгких, но с регулярным лаважем трахеобронхиального дерева, позволяющего поддерживать проходимость нижних дыхательных путей.

Основными направлениями при проведении принудительной вентиляции лёгких у пациентов с резко

сниженной рестриктивной функцией лёгких (СОЛП, пневмония), независимо от вызывающих ее причин, является соблюдение оптимальной величины положительного давления в конце выдоха, соотношения вдох/выдох (в зависимости от степени гипоксемии), сохранение достаточной сатурации крови и парциального давления кислорода в плазме крови.

რეზიუმე

ფილტვების ვენტილაციური ფუნქციის შეფასება რენიმაციული პროფილის ავადმყოფებში

რ. მუსტაფინი, ა. ბაკიროვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

სტატიაში წარმოდგენილია სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე რენიმაციული პროფილის ავადმყოფების ფილტვის ქსოვილის თავისებურებები იძულებითი და დამხმარე ვენტილაციური მხარდაჭერის ფონზე.

გაანალიზებულია 32 პაციენტის (მათ შორის: 21 - შერეული ტრავმით, 7 - ორმხრივი გარე-ჰოსპიტალური პნევმონიით და 4 - სეფტიური შოკით) მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის და ფილტვების ბიომექანიკური თვისებების ძირითადი მახასიათებლების დინამიკა რესპირაციული პროტეზირების მთელი პერიოდის განმავლობაში

(ფილტვის მექანიკური ვენტილაციის დაწყებაამდე და შემდეგ). დადგენილია, რომ ფილტვების იძულებითი ვენტილაციის დროს პაციენტებისათვის ფილტვების მკვეთრად დაქვეითებული რესტრიქციული ფუნქციით, მისი გამომწვევი მიზეზებისგან დამოუკიდებლად, ძირითად მიმართულებას წარმოადგენს ამოსუნთქვის ბოლოს დადებითი წნევის ოპტიმალური სიდიდის, შესუნთქვა/ამოსუნთქვის თანაფარდობის (ჰიპოქსემიის ხარისხის შესაბამისად), სისხლის სატურაციის და სისხლის პლაზმაში ჟანგბადის პარციალური წნევის საკმარისი მაჩვენებლების შენარჩუნება.

PRO12ALA POLYMORPHISM ASSOCIATION OF PPAR- γ GENE WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Prysyazhnyuk V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

A significant number of single nucleotide polymorphisms of gene-candidates is involved in the development and progression of various forms of chronic diffuse liver diseases including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonviral chronic hepatitis (CH) [12]. First of all, there are genes that are associated with the development of insulin resistance, in particular, those responsible for the synthesis of adiponectin, resistin and insulin receptors and peroxisome proliferator-activated receptors- γ (PPAR- γ) [1,2,10]. PPAR are expressed in various cells, including adipocytes, hepatocytes, myocytes and endothelial cells. These receptors play an important role in lipid and carbohydrate metabolism, but their impact depends on the type of PPAR

receptors involved, and in which tissues it is activated [4]. PPAR- α mainly affects the metabolism of fatty acids and decreases the lipid blood level. PPAR- β/δ is involved in the oxidation of fatty acids, mainly in the skeletal and cardiac muscles and regulates both glucose and cholesterol plasma concentration [5]. PPAR- γ in large amount is located in fatty tissue and plays a key role in adipogenesis and regulation of lipid metabolism. The physiological expression of PPAR γ in adipocytes provides a balanced secretion of adipocytokines (adiponectin and leptin), which are mediators of insulin actions in the peripheral tissues [9] and thus prevents the development of NAFLD [14]. In addition to these adipogenic activity, PPAR- γ also plays an important

role in the metabolism of lipids, regulating participation of relevant genes in the development, transportation, and storage of fatty acids, such as lipoprotein lipase (LPL) and fatty acid transporter CD36 [13]. PPAR- γ receptors are also located in endothelial cells and smooth muscle cells of blood vessels, where they regulate processes of inflammation and atherosclerosis.

PPAR- γ gene has a single promoter and five exons, which leads to the formation of three mRNA: PPAR γ 1, PPAR γ 2 and PPAR γ 3. All the isoforms of PPAR γ -play an important role in adipocyte differentiation and glucose metabolism [6]. In particular, mRNA of PPAR γ 2 prevents the development of lipotoxic effects due to excessive development of adipose tissue, increased lipid-buffer capacity of the liver and muscles [13].

The objective of the study was to investigate a possible association of PPAR- γ gene polymorphism (Pro12Ala) with blood biochemical parameters in patients with NAFLD and CH.

Material and methods. Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene was studied in 64 patients with NAFLD, 36 patients with CH and 20 healthy individuals (control group). Blood samples were obtained in the morning before taking meal from antecubital vein in the first day of hospitalization until the appointment of treatment. 5% solution of disodium salt of ethylene diamine tetraacetate was used as an anticoagulant. The study protocol was in accordance with the revised Helsinki Declaration (2008) and was approved by the local medical ethics committee. Written informed consent was obtained from all the participants.

All of the patients and healthy volunteers underwent general complex clinical, laboratory and instrumental diagnostic investigations. Biochemical studies were performed on the blood biochemical analyzer “Accent-200” (“Cormay SA”, Poland). The range of indicators of biochemical blood analysis included: total bilirubin and its fractions, cholesterol, triglycerides, uric acid, total protein and albumin, urea, creatinine, plasma enzyme activity (aspartate aminotransferase - AST, alanine aminotransferase - ALT, lactate dehydrogenase - LDH, gamma-glutamyl transferase - GGT, alkaline phosphatase - AP).

Investigation of Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene was performed in the state institution “Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine” (Kyiv, Ukraine). Genomic DNA for molecular genetic studies was isolated from peripheral blood using commercial test kits “innuPREP Blood DNA Mini Kit” (Analytik Jena, Germany) using centrifugal filters. To determine the polymorphic variants of PPAR γ gene (Pro12Ala) rs 1801282 modified protocols of oligonucleotide primers were used [3,4] using the method of polymerase chain reaction (PCR) and subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism. Investigation of gene domain was amplified using specific primers («Metabion», Germany), mentioned in Table 1.

The products of amplified DNA fragments of PPAR γ gene underwent hydrolytic cleavage using restriction endonucleases and BstUI Alw261 (BsmAI) («Thermo Scientific», USA). Amplified fragments were analyzed by 2% agarose gel, and restriction fragment PPAR γ (Pro12Ala) - 3% agarose gel (agarose company «Cleaver Scientific», UK), with the addition of ethidium bromide, molecular weight marker GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», USA) and subsequent visualization by the computer program Vitran.

Statistical processing of the data was performed by the computer program PAST Version 2.05 [8]. To determine the type of data distribution, comparing the arithmetic mean, median and mode, and Wilcoxon-Shapiro test were used. To determine the statistical differences between two independent groups Mann-Whitney test was applied. Hardy-Weinberg equilibrium was calculated by a chi-square test. P values <0,05 were considered statistically significant.

Results and their discussion. Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene in 64 patients with NAFLD, 36 patients with nonviral CH and 20 healthy individuals (control group) was studied.

The distribution of genotypes of PPAR- γ gene polymorphism in NAFLD patients is presented in Table 2. Among these patients Ala/Ala genotype was diagnosed in 1 person (1,6%), Pro/Ala – 12 (18,7%), Pro/Pro – 51 (79,7%); Ala allele of PPAR- γ gene was observed in 14 cases (10,9%) among 128 selected alleles, Pro-allele – in 114 cases (89,1%) respectively.

Table 1. Primer sequences, restriction enzyme and allele calling for PPAR γ SNPs

Gene (polymorphism)	Primer sequences (5'-3')	Allele calling (size of fragments, bp)
PPAR γ (Pro12Ala)	GCCAATTCAAGCCCAGTC - forward GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGC TTTCC - reverse	270 bp
Internal control of amplification	GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC GCCCTAAAAGAAAATCGCCAATC	350 bp

Table 2. Distribution of PPAR- γ gene polymorphism (Pro12Ala) in patients with nonalcoholic fatty liver disease and healthy individuals

PPAR- γ gene genotype	Patients with NAFLD (n = 64)		Healthy volunteers (n = 20)	
	Abs. quantity, n	Percentage	Abs. quantity, n	Percentage
Ala/Ala	1	1,6%	0	0,0%
Pro/Ala	12	18,7%	3	15,0%
Pro/Pro	51	79,7%	17	85,0%

Table 3. Distribution of PPAR- γ gene polymorphism (Pro12Ala) in patients with nonviral chronic hepatitis and healthy individuals

PPAR- γ gene genotype	Patients with CH (n = 36)		Healthy volunteers (n = 20)	
	Abs. quantity, n	Percentage	Abs. quantity, n	Percentage
Ala/Ala	0	0,0%	0	0,0%
Pro/Ala	13	36,1%	3	15,0%
Pro/Pro	23	63,9%	17	85,0%

Table 4. Biochemical blood parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease according to Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene

Plasma level	Healthy volunteers, n=20	Patients with NAFLD, n = 64	
		Pro/Pro –genotype carriers, n=51	Ala-allele carriers, n=13
Glucose, mmol/L (N= 3,9-6,0 mmol/L)	4,8 \pm 0,19	6,7 \pm 0,39 $p_1=0,0001$	7,0 \pm 0,88 $p_1=0,0005, p_2>0,05$
Total bilirubin, mkmol/L (N=5,0-20,5)	10,3 \pm 0,76	12,0 \pm 0,82 $p_1>0,05$	14,5 \pm 1,85 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Direct bilirubin, mkmol/L (N=0,5-5,0)	2,6 \pm 0,29	2,7 \pm 0,22 $p_1>0,05$	3,4 \pm 0,60 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Cholesterol, mmol/L (N=3,1-5,2)	4,7 \pm 0,24	5,5 \pm 0,17 $p_1=0,058$	5,4 \pm 0,33 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Triglycerides, mmol/L (N=0,4-1,8)	1,3 \pm 0,13	2,0 \pm 0,14 $p_1=0,001$	2,3 \pm 0,37 $p_1=0,02, p_2>0,05$
Uric acid, mkmol/L (N=200-450)	258,7 \pm 13,81	339,6 \pm 16,50 $p_1=0,003$	383,3 \pm 31,50 $p_1=0,001, p_2>0,05$
Albumin, g/L (N=35-50)	46,3 \pm 0,53	44,5 \pm 0,51 $p_1=0,03$	43,3 \pm 1,26 $p_1=0,006, p_2>0,05$
Total protein, g/L (N=65-85)	70,8 \pm 0,93	71,4 \pm 0,86 $p_1>0,05$	72,9 \pm 1,47 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Urea, mmol/L (N=2,4-8,3)	4,3 \pm 0,39	5,4 \pm 0,39 $p_1>0,05$	5,8 \pm 0,87 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Creatinine, mkmol/L (N=40-110)	80,6 \pm 2,99	88,5 \pm 3,39 $p_1>0,05$	86,8 \pm 3,40 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Aspartate aminotransferase, units of action/L (N<37)	24,9 \pm 2,50	25,6 \pm 1,85 $p_1>0,05$	39,8 \pm 4,25 $p_1=0,02, p_2=0,007$
Alanine aminotransferase, units of action/l (N<32)	22,1 \pm 3,01	26,0 \pm 2,95 $p_1>0,05$	46,8 \pm 6,31 $p_1=0,02, p_2=0,03$
Lactate dehydrogenase, units of action/L (N=210-420)	385,1 \pm 21,15	481,5 \pm 18,36 $p_1=0,006$	515,9 \pm 38,08 $p_1=0,007, p_2>0,05$
Alkaline phosphatase, units of action/L (N=42-141)	84,7 \pm 5,40	85,6 \pm 3,69 $p_1>0,05$	91,7 \pm 9,80 $p_1>0,05, p_2>0,05$
Gamma-glutamyl transferase, units of action/L (N=10-50)	25,3 \pm 2,85	39,0 \pm 2,98 $p_1=0,006$	83,1 \pm 14,71 $p_1=0,001, p_2=0,04$

p_1 – significance of differences compared with the values in the group of healthy people;
 p_2 – significance of differences compared with rates in NAFLD patients with Pro/Pro-genotype

Table 5. Biochemical blood parameters in patients with nonviral chronic hepatitis according to Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene

Plasma level	Healthy volunteers, n=20	Patients with CH, n = 36	
		Pro/Pro-genotype carriers, n=23	Ala-allele carriers, n=13
Glucose, mmol/L (N= 3,9-6,0 mmol/L)	4,8 \pm 0,19	5,7 \pm 0,24 $p_1=0,01$	4,9 \pm 0,14 $p_1>0,05$, $p_2=0,02$
Total bilirubin, mkmol/L (N=5,0-20,5)	10,3 \pm 0,76	24,1 \pm 3,79 $p_1=0,01$	15,1 \pm 2,19 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Direct bilirubin, mkmol/L (N=0,5-5,0)	2,6 \pm 0,29	8,0 \pm 1,67 $p_1=0,006$	4,7 \pm 1,03 $p_1=0,04$, $p_2>0,05$
Cholesterol, mmol/L (N=3,1-5,2)	4,7 \pm 0,24	4,7 \pm 0,26 $p_1>0,05$	5,0 \pm 0,28 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Triglycerides, mmol/L (N=0,4-1,8)	1,3 \pm 0,13	1,6 \pm 0,26 $p_1>0,05$	1,4 \pm 0,16 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Uric acid, mkmol/L (N=200-450)	258,7 \pm 13,81	297,7 \pm 18,65 $p_1=0,04$	302,2 \pm 19,92 $p_1=0,03$, $p_2>0,05$
Albumin, g/L (N=35-50)	46,3 \pm 0,53	42,9 \pm 0,99 $p_1=0,02$	43,9 \pm 1,82 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Total protein, g/L (N=65-85)	70,8 \pm 0,93	68,8 \pm 1,12 $p_1>0,05$	71,8 \pm 2,31 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Urea, mmol/L (N=2,4-8,3)	4,3 \pm 0,39	4,8 \pm 0,46 $p_1>0,05$	4,5 \pm 0,59 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Creatinine, mkmol/L (N=40-110)	80,6 \pm 2,99	80,0 \pm 3,17 $p_1>0,05$	78,9 \pm 3,50 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$
Aspartate aminotransferase, units of action/L (N<37)	24,9 \pm 2,50	43,2 \pm 7,99 $p_1=0,04$	33,4 \pm 3,33 $p_1=0,05$, $p_2>0,05$
Alanine aminotransferase, units of action/l (N<32)	22,1 \pm 3,01	57,3 \pm 13,57 $p_1=0,04$	44,3 \pm 8,90 $p_1=0,008$, $p_2>0,05$
Lactate dehydrogenase, units of action/L (N=210-420)	385,1 \pm 21,15	413,4 \pm 17,10 $p_1>0,05$	436,9 \pm 46,08 $p_1>0,05$, $p_2>0,05$

In the group of healthy volunteers homozygous carriers of Ala-allele were not found, 3 persons (15,0%) from this group were heterozygotes, 85,0% - homozygous carriers of Pro-allele, which did not differ significantly from the genotypes distribution among NAFLD patients. The above mentioned consists of the results of two meta-analyses conducted by Y.H. Lee et al. [11] and A. Sahebkar [15].

The genotypes distribution of PPAR- γ gene polymorphism in CH patients is presented in Table 3. There were no one Ala/Ala genotype carriers among CH patients, Pro/Ala – 13 (36,1%), Pro/Pro – 23 (63,9%); Ala allele of PPAR- γ 2 gene was observed in 13 cases (18,1%) among 72 selected alleles, Pro-allele – in 59 cases (81,9%), respectively, which did not differ significantly from genotype distribution in the control group.

Biochemical blood analysis parameters in NAFLD patients depending on Pro12Ala polymorphism PPAR- γ gene are shown in Table 4. Due to the fact that the number of Ala/

Ala-genotype carriers among NAFLD patients was limited (n=1), there was a need to analyze the data according to performance of minor Ala-allele.

Elevated blood glucose level in NAFLD patients both of Pro- and Ala-alleles carriers, as compared to healthy individuals, on 39,6% ($p=0,0001$) and 45,8% ($p=0,0005$) respectively was observed (Table 4). Significant difference in glucose concentration in patients with NAFLD depending on the PPAR- γ gene genotype was not found. A slight, but significant reduction of blood albumin in NAFLD patients as compared to the healthy individuals was found: in patients with Pro/Pro-genotype on 3,9% ($p=0,03$), those with Ala-allele – by 6,5% ($p=0,006$) respectively was observed. These changes in albumin levels occurred on the backdrop of rising level of total protein in the blood, which however was not significant. Increased uric acid level in the blood of the examined patients as compared to healthy people was investigated: in patients, Pro/Pro-genotype carriers – on 31,3% ($p=0,003$), and in patients with Ala-allele – on 48,2% ($p=0,001$).

Significantly higher levels of transaminase activity in the examined patients with Ala-allele were observed, that was not typical for patients with Pro/Pro-genotype (tabl. 4). In particular, AST activity in NAFLD patients, Ala-allele carriers, was significantly higher on 59,8% ($p=0,02$) as compared to that in healthy individuals and on 55,5% ($p=0,007$) than in patients with Pro/Pro-genotype. ALT activity in Ala-allele carriers was significantly higher in 2,1 times ($p=0,02$) as compared to the control value and on 80,0% ($p=0,03$) than in patients with Pro/Pro-genotype of PPAR- γ gene. Specified cohort of patients with minor Ala-allele diagnosed higher GGT activity, that prevailed in 3,3 ($p=0,001$) times in healthy individuals, and in 2,1 times ($p=0,04$) as compared to Pro/Pro-genotype carriers.

Patients of both studied groups presented higher LDH (total) activity as compared to healthy people: Pro/Pro-genotype carriers on 25,0% ($p=0,006$), and patients with Ala-allele – on 34,9% ($p=0,007$) prevailing relevant benchmarks. Differences in the activity of this enzyme between patients with different genotypes were not significant. For the rest of the investigated blood biochemical parameters significant differences between NAFLD patients with different genotypes were not observed.

Significant increase in 15,7% ($p=0,02$) in the blood glucose content in CH patients, Ala-allele carriers, and those with Pro/Pro-genotype was diagnosed (Table 5). Significantly higher total bilirubin blood concentration in CH patients with Pro/Pro genotype as compared to practically healthy persons was shown. This was not characteristic for CH patients, Ala-allele carriers, where nonjaundice forms of CH prevailed. Likewise NAFLD patients, patients with CH had significantly higher uric acid blood levels as compared to the benchmarks: in patients Pro/Pro-genotype carriers – on 15,1% ($p=0,04$), and in patients with Ala-allele – on 16,8% ($p=0,03$) (Table 5). AST activity in CH patients was in 1,3-1,7 times higher ($p<0,05$), ALT – in 2,0-2,5 times ($p<0,05$), while GGT activity more than in 3 times ($p=0,01$) dominating over the proper values in healthy people, which is typical for CH indicating the active phase of its course [10]. However, any significant differences in the enzyme activity in CH patients with different genotypes of PPAR- γ gene were not found.

Conclusions:

1. Frequency of minor Ala-allele of PPAR- γ gene in patients with nonalcoholic fatty liver disease and patients with chronic hepatitis was not significantly different from that in healthy individuals.
2. Ala-allele of PPAR- γ gene in patients with nonalcoholic fatty liver disease is associated with significantly higher activity of cytolytic and cholestatic syndromes as compared to patients, Pro/Pro-genotype carriers.
3. Patients with chronic hepatitis show no significant association depending on genotypes of Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene and activity of pathological process in the liver.

REFERENCES

1. Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2011; 31: 128–146.
2. Boitier E., Gautier J.C., Roberts R. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. *Comp Hepatol.* 2003; 2(1): 3.
3. Buchard A., Juan J., Dalhoff K. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Gene Variants. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2007; 9(5): 612-617.
4. Canbay E., Kurnaz O., Canbay B., Bugra D. PARGamma Pro12Ala polymorphism and gastric cancer risk in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(11): 5875–5878.
5. Di Minno M.N., Russolillo A., Lupoli R. et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5839–5847.
6. Feige J.N., Gelman L., Michalik L. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog. Lipid Res.* 2006; 2: 120–159.
7. Grygiel-Górnaiak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutrition Journal* 2014; 1: 147-152.
8. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica* 2001; 4(1): 4–9.
9. Kintscher U., Law R.E. PPAR γ mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 2: 287–291.
10. Kukla M., Mazur W., Buldak R.J. et al. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med.* 2011; 17 (11-12): 1397-1410.
11. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Meta-analysis of associations between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ Pro12Ala polymorphism and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease, rheumatoid arthritis, and psoriatic arthritis. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2014; 18(5): 341–348.
12. Li Y-Y. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 6546–6551.
13. Medina-Gomez G., Gray S.L., Yetukuri L. et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 2007; 3(4): 64.
14. Rogers C.Q. Adiponectin and alcoholic fatty liver disease. *Ajmo J.M., You M. IUBMB Life* 2008; 60: 790–797.
15. Sahebkar A. Does PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism affect nonalcoholic fatty liver disease risk? Evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol.* 2013; 32: 188–198.

SUMMARY

PRO12ALA POLYMORPHISM ASSOCIATION OF PPAR- γ GENE WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Prsyazhnyuk V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The connection of Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene with blood biochemical parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonviral chronic hepatitis (CH) were analyzed. The frequency of incidence of minor Ala-allele of PPAR- γ gene in those patients was not found to be significantly different from that in healthy individuals. Aspartate aminotransferase activity in NAFLD patients, Ala-allele carriers, was significantly higher on 55,5% ($p=0,007$) than in patients with Pro/Pro-genotype. At the same time, alanine aminotransferase activity in patients with Ala-allele was significantly higher on 80,0% ($p=0,03$) than in patients with Pro/Pro –genotype PPAR- γ gene. In this cohort of patients with minor Ala-allele high gamma-glutamyltransferase activity was diagnosed, which in 2,1 times ($p=0,04$) prevailed that in patients, Pro/Pro-genotype carriers. Patients with CH showed no significant association between Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene and activity of biochemical markers of pathological process in the liver.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, peroxisome proliferation activator receptor gene, polymorphism.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИАЦИЯ PRO12ALA ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR- γ С БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Присяжнюк В.П.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Исследована связь Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- γ с биохимическими показателями крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и хроническим гепатитом (ХГ). Показано, что частота

встречаемости минорного Ala-аллеля гена PPAR- γ у них достоверно не отличается от таковой практически здоровых лиц. Активность аспартатаминотрансферазы у пациентов с НАЖБП, носителей Ala-аллеля, была достоверно выше на 55,5% ($p=0,007$), чем у больных с Pro/Pro-генотипом. В то же время, активность аланинаминотрансферазы у пациентов с Ala-аллелями была достоверно больше на 80,0% ($p=0,03$) в сравнении с больными с Pro/Pro-генотипом гена PPAR- γ . В указанной когорте пациентов с минорным Ala-аллелем диагностирована высокая активность гамма-глутамилтрансферазы, которая в 2,1 раза ($p=0,04$) преобладала у больных, носителей Pro/Pro-генотипа. У пациентов с ХГ достоверной связи между Pro12Ala полиморфизмом гена PPAR- γ и маркерами активности патологического процесса в печени не выявлено.

რეზიუმე

PPAR- γ გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის ასოციაცია სისხლის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებთან ღვიძლის ქრონიკული დეფიუზური დაავადებით ავადმყოფებში

ვ. პრისიაჟნიუკი

ბუკიეონის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი, უკრაინა

გამოკვლევულია PPAR- γ გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის კავშირი სისხლის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებთან ავადმყოფებში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით (ლაჯდ) და ქრონიკული ჰეპატიტით. ნაჩვენებია, რომ PPAR- γ გენის მინორული ალელის არსებობის სისშირე ასეთ ავადმყოფებში სარწმუნოდ არ განსხვავდება პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირებისგან. ასპარტატამინოტრანსფერაზას აქტივობა ალელის მატარებელ და ლაჯდ-ით პაციენტებში სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო 55,5%-ით ($p=0,007$) Pro/Pro გენოტიპით ავადმყოფებთან შედარებით. ამავდროს პაციენტებში Ala-ალელით ალანინ-ამინოტრანსფერაზას აქტივობა სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო (80,0%-ით, $p=0,03$) ვიდრე PPAR- γ გენის Pro/Pro გენოტიპით ავადმყოფებში. ასევე ავადმყოფების აღნიშნულ კოჰორტაში მინორული Ala-ალელებით აღინიშნებოდა გამა-გლუტამილტრანსფერაზას მაღალი აქტივობა, რომელიც 2,1-ჯერ ($p=0,04$) მეტი იყო ვიდრე Pro/Pro გენოტიპის მატარებელ ავადმყოფებში. ქრონიკული ჰეპატიტით ავადმყოფებში სარწმუნოდ კავშირი PPAR- γ გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმსა და ღვიძლში პათოლოგიური პროცესების აქტივობის მარკერებს შორის არ გამოვლინდა.

DISTRIBUTION OF THYROID PATHOLOGIES IN DIFFERENT AGE GROUPS IN GEORGIA

Barabadze E., Burkadze G., Munjishvili V.

D. Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Thyroid cancer is the most common endocrine cancer (approximately 1%-1,5%) of all new cancers diagnosed each year in the USA [8]. Its incidence has continuously increased in last three decades all over the world. Based on recent data, thyroid cancer is the fifth most common cancer in women [17].

Genetic factors, environmental influences, and access to medical care can easily explain the high variability (up to nearly tenfold) in the thyroid cancer incidence by geographic area and ethnicity [26]. Exposure to ionizing radiation is a well-documented risk factor for cancer [26]. Previous studies demonstrated a clear increase of thyroid cancer after prolonged iodine deficiency leading to increased TSH [14]. Some experts believe that the increased number of new cancers is due to the increased diagnostic intensity [9,15]. Although thyroid nodules are found in patients of all ages, the prevalence of nodules increases with age and is greater in female patients [27]. Early detection and treatment of malignant nodules is associated with excellent outcomes [19]. Currently, treatment decisions for thyroid nodules rely heavily on the results of fine needle aspiration (FNA) of the thyroid [3].

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a most powerful method for detecting malignancy in the management and monitoring [23]. It has high sensitivity (65 to 98%) and specificity (72 to 100%) [12,22,28,30], and has a false positive rate for cancer detection of 0 to 7% and false negative rate of 1 to 11% [12,22]. The procedure is relatively simple, quick, safe, low-cost, and devoid of significant complications [24]. As interpretation of thyroid FNABs evolved, a number of systems were developed to categorize the results. The most recent and most widely used approach is Bethesda System. With the release of the Bethesda guidelines, there now exists a standard schema for the classification of thyroid cytological specimens. This has been a great advance in the treatment of thyroid cancer. The Bethesda system is not just a classification system but also goes into great detail about cytological criteria for categorizing the findings on each FNAB. The system is also details the risk of malignancy for each category, based on large patient series, as well as the suggested management for each FNAB result [10]. Though this system has been widely adopted, there has been poor research to audit establish whether the actual risks of malignancy are consistent with those reported. The 6 general categories are including in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology:

Category 1: Non-diagnostic/Unsatisfactory- This category typically comprises approximately 2-20% of thyroid FNAB results [33]. The overall risk of malignancy in nodules

yielding a non-diagnostic/unsatisfactory FNAB results is between 1-4% [33].

Category 2: benign- Thyroid FNAB yield benign results in approximately 60-70% of cases [7]. This category accounts for 60-75% of cytological reports. It includes colloid goiter, autoimmune thyroiditis (Hashimoto,s) and granulomatous thyroiditis (de Quervain,s) [32].

Category 3: Atypia of Undetermined Significance(AUS) or Follicular Lesion of Undetermined Significance(FLUS)-A. Present review of the literature shows a wide range of the frequency of this category used (up to 18%) [25]. About 80% of this diagnosis are benign lesions, whereas only 20% of are malignant tumors after histological examination [13].

Category 4: Follicular Neoplasm or Suspicious for Follicular Neoplasm- Most of the nodules in this category are follicular adenomas or adenomatous nodules. Of the approximately 15-30% of nodules in this category that prove to be malignant, most are follicular carcinomas or follicular variant of papillary carcinoma [11].

Category 5: suspicious for Malignancy. Although many thyroid malignancies can be conclusively diagnosed with thyroid FNAB, there are cases in which the FNAB results show only subtle focal or incomplete cellular architectural changes that suggest malignancy. A commonly encountered diagnostic dilemma is the distinguishing between a follicular variant of papillary thyroid carcinoma and benign follicular nodule [6].

Category 6: malignant- The positive predictive value of malignant FNAB is approximately 97-99% [31]. This category accounts for approximately 3-7% of thyroid FNAB results and is composed mostly of papillary carcinomas [33].

Georgia is an endemic country for thyroid goiter. Benchmark for diagnostic accuracy of FNAB result interpretation by Bethesda Classification has not existed. We aimed to analyze the diagnostic criteria proposed by the Bethesda System for reporting thyroid FNAB results. Based on our clinical, ultrasound, FNAB and histology results we define how each diagnostic category of the Bethesda System is distributed among age and sex groups of the patients included in this work.

Material and methods. In all, 600 thyroid FNABs were performed during 1-year period, 2013-2014. Three deferent hospitals were included (Tbilisi Cancer Center, New Hospitals, National Screening Center). All cytology specimen data of these cases was collected through a computerized search of the Cytopathology archives. Thyroid FNABs were

performed under ultrasonography guidance under aseptic conditions using 23- to 25-gauge needles. Several smears were prepared and promptly fixed in 95% ethyl alcohol. These were stained with conventional Papanicolaou staining method. Whenever fluid was obtained, centrifuged smears were made from the sediment and stained by the above stain. The results were interpreted by two different cytopathologists as per the existing international standards. All reports followed the diagnostic scheme of the Bethesda system for Reporting Thyroid Cytopathology. Criteria proposed for adequacy of thyroid cytology is 5-6 groups of well-preserved follicular epithelial cells with 10 or more cells per group, the smear should be technically well-prepared, the aspirate should be properly smeared to avoid clotting and smears should be read in clinical context. Aspirations considered unsatisfactory should be repeated because cancer has been reported in 5-15% of these cases. We re-aspirated only 24 cases of all 52 unsatisfactory samples. We searched for histologic results after surgical resection in the anatomic pathology database. Histologic correlation was available in only 94 cases. Malignancy follow-up rates were calculated with follow-up histology results. All patients included in this study are divided according to their age, sex, ultrasound and clinical data. The patient age range was from 20- to 80 years. Most of

the patients were females: 546 (91%) out of the total 600 cases. We have grouped them in four age groups: I group 20-35 years (n=87), II group 36-50 (n=243), III group 51-65 (n=206) and IV group 66-80 (n=64). We defined with diagnostic category of Bethesda system was predominated in each age or sex group. Then we followed how cytology results were correlated with histologic results, defined malignancy rate in each group.

The quantitative statistical analysis was performed by SPSS V.19.0. Numeral data were processed using Pearson correlation and X2 tests. Confidence interval of 95% was regarded statistically significant.

Results and their discussion. Of all 600 patients FNAB materials examined in our hospitals during one year period overall distribution of diagnosis based on Bethesda classification system. In our study age range of patients was 20-80 years, but most of the patients were in the age group II (35-50). Male to female ratio was 1: 9, which determined strong female predominance. As mentioned above we divided all examined patients into four age groups and defined the correlation between diagnostic categories in each age group. Diagram 1. below is the representative of this.

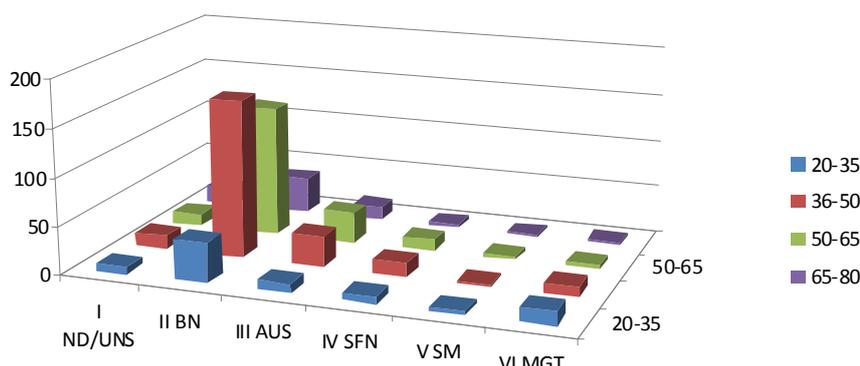


Diagram 1. Correlation between age groups and Bethesda diagnostic category on FNAs of thyroid nodules. (ND- non-diagnostic, BN-benign nodule, AUS-atypia undifferentiated significance, SFN-suspicious follicular neoplasia, SM-suspicious malignancy, MGT-malignant)

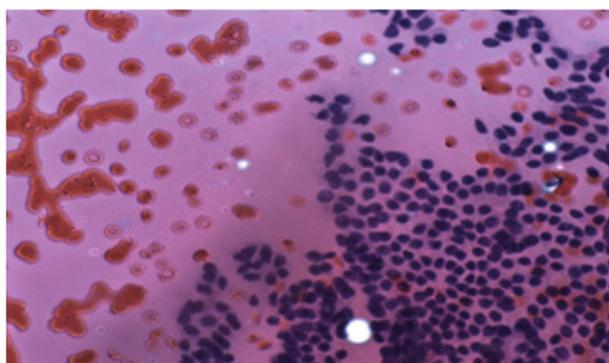


Fig. 1. Colloid nodule. FNA of 36-year old women (L.M. N-68) shows sheath of normal thyroid epithelium with uniform nuclei and pale cytoplasm on the background of dense colloid (Papanicolaou stain, 40x)

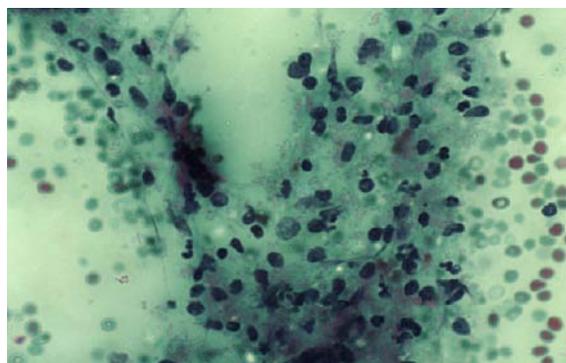


Fig. 2. Hashimoto's thyroiditis. FNA biopsy of 51-year old women (K.M. N-47) shows lymphocytic infiltrate (Papanicolaou stain, 40x)

Choi et al. [5] found that 16.1% of 3.767 FNAB-US samples were inadequate, largely due to the lack of physician experience, a predominance of cystic lesions, and the presence of macrocalcifications. Additionally, Akgül et al. [1] found no relationship between malignancy and nodule diameter or clinical (age, gender, and functional gland status) and ultrasound aspects in cases with inadequate cytology results. The authors found a 12.6% rate of malignancy in nodules with unsatisfactory cytological results. Ali et al. [2] suggested that the rate of nondiagnostic tests should be kept below 10%. In our biopsies there were 52 unsatisfactory results (8,7%), which mainly due to the presence of macrocalcifications and cystic lesions. We reaspirated 24 of them and only 1 was malignant case, 6 cases were still unsatisfactory.

Bethesda category 2- "benign" results were obtained in 60% to 70% of thyroid FNABs. Also in our study these category is most wide category- 63% of all cases and most cases are included in the groups II and III (36-65 ages) equally. Colloid goiter was the most common thyroid lesion diagnosed, included colloid goiter with hemorrhage, colloid goiter with cystic degeneration or with adenomatous hyperplasia. The other benign lesions diagnosed were Hashimoto's thyroiditis, de Quervain's thyroiditis and thyroglossal duct cyst. Mondal S.K. et. al. [29] found that 87,5% of their cases were benign, reported by "The Reporting System for Reporting Thyroid Fine Needle Aspirates". Rate of malignancy reported on follow-up HPE was benign 4,5%. But in study by Park et.al. [18] the percentage of FNA diagnosed in category 2 was only 40,6% (Fig. 1, Fig. 2).

Introduced by the Bethesda classification, AUS or FLUS is a category that covers a heterogeneous group of lesions that contain architectural abnormalities of follicular cells and/or nuclear atypia. The cytomorphologic interpretation of AUS is subjective; therefore the rate of AUS diagnosis is variable among institutions and pathologists. Shi et al. [30] found that the eliminating the use of AUS/FLUS as a diagnosis considerably decreased FNA sensitivity, increasing false positive and false negative rates while escalating inter and intra-observer variability. Bethesda Category 3, has been ascribed a malignancy risk of 5-15%, but the probability of malignancy in AUS/FLUS specimens remains unclear. Ho A.S [16] study objective was to determine the risk of malignancy in thyroid FNAs categorized as AUS/FLUS at a comprehensive cancer center. Of patients with an FNAB initially categorized as AUS/FLUS, 64.7% (350/541) underwent immediate surgery, 17.7% (96/541) had repeat FNAB, and 17.6% (95/541) were observed. Repeat FNA cytology was AUS/FLUS in 38.5% (37/96). From nodules with two consecutive AUS/FLUS diagnoses that were resected, 26.3% (5/19) were malignant. Malignancy rates in nodules with AUS/FLUS cytology are higher than previously estimated, with 26.6-37.8% of AUS/FLUS nodules harboring cancer. Kiernan et.al. [21] in their 5 year single-center experience divided patients undergoing

thyroidectomy into pre-BSRTC(1) and post-BSRTC(2). They compared proportions of each FNAB category and malignancy rate in each group. The group 2 results included 26% of AUS/FLUS. There were more indeterminate FNAB diagnosis overall (30 vs 45%). The rate of cancer in suspicious for FNAB lesions increased from 44 to 65% ($p=0,07$) in group 2. Eighty-eight (14,6%) of the 600 patients who underwent FNAB were interpreted as indeterminate (cells of undetermined significance) and mainly included in group II and III. The 54 patients undergone thyroidectomy and 19 cases were found to have nodular goiter, 24 follicular adenomas, 11 cases were cancer (9 papillary and 2 follicular cancers). Risk of malignancy in Bethesda category 3 was 20,4%.

Malignancy rates of FNA is about 20% was reported by some studies, but low malignancy incidence in FL emerging from study by Bonzanin et.al. [4]. Among the malignancies histologically proven in FL, FVPTC appears to be the commonest one, whereas follicular carcinoma and Hurthle cell carcinomas seem to be much rarer than usually reported both in FL and, generally, among all thyroid cancers. Only 6,3% of our cases were included in the category 4-FNA in our study, most of them were in II and III groups. The 26 patient undergone thyroidectomy. After histologic examination 12 cases were cancer (FVPTC and PTC), remaining cases were adenomatous hyperplasia. In our study this category carries high malignancy risk.

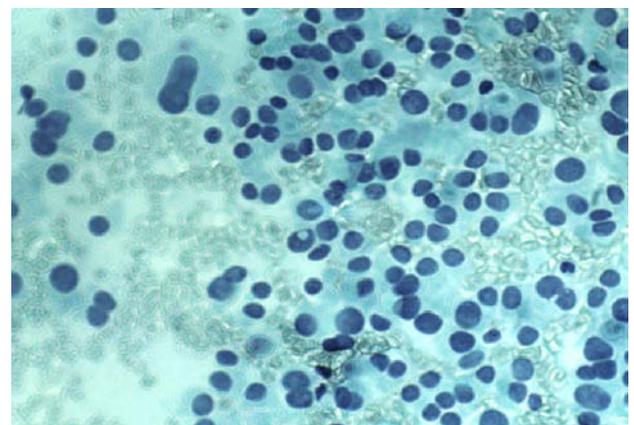


Fig. 3. 24 year old patient (S. H. N-195). FNAB shown nuclear enlargement, and nuclear irregularities including pseudo-inclusions. Outcome of this case was papillary thyroid carcinoma (Papanicolaou stain, 40x cytological smear)

The high-risk 'suspicious for papillary thyroid carcinoma' (SPTC) is a clinically relevant diagnosis in the cytological interpretation of thyroid aspirates. Study by C.G. Theoharis et.al. [19] revealed that a total of 43(1,3%) FNABs the 2468 patients were diagnosed as suspicious for malignancy; all were suspicious for papillary carcinoma. Only 86,7% showed PTCs actually after surgical resection. In our study we diagnosed 12 cases (2%) as suspicious for malignancy. All age groups are nearly equally affected, more cases detected only in I group. All cases were surgically removed.

After histologic study all diagnosed as PTC except one case diagnosed as nodular goiter with papillary hyperplasia.

According to Y.Jo. et.al [20] 7% of cases were malignant in their study. Rate of malignancy was 98, 1%. The result conducted by Montal et.al [29] was nearly the same (4,7%) of our results(5%). From 30 malignant cases, 14 included in I group. Patients were classified as positive for malignancy cytologically: 22 patients had a cytologic diagnosis of PTC, 4 patient medullary carcinoma, 3 patients- anaplastic carcinoma and 1- diffuse large B-cell lymphoma. All diagnosis were confirmed histologically (Fig. 3).

Conclusions: This is the first study conducted in Georgian Population, which reflect the Bethesda Classification System based cytological diagnosis. Our research has shown that Bethesda Classification system is a good approach for patient assessment according to the results reflects general trends in the spread of disease by age groups. Each diagnostic category of this system conveys specific risk of malignancy, which offers guidance for patient management. Our study showed that the probability of benign nodules, similar to other works, is high in the cases from Georgian clinics, encountered 63,3%. Benign nodules are most commonly found in the group II and III, which are middle age groups. Benign diagnosis were only 7% in the Group I and 6,3% in the group IV, compared to 27,3% in the group III and 22,6% in the group IV. Bethesda 3 or AUS/FLUS category, which is the most heterogeneous class, according to our study carries the rate of malignancy 20,4% and most commonly encountered in group II and III. Bethesda category 4-Follicular lesions encountered only 6,3% of all cases in our work and it carries high risk of malignancy, similarly includes middle age group most commonly.

According to our study particularly noteworthy and interesting was the first age group (20-35 years) because most of the diagnosis of Bethesda 6, which are malignant cases was encountered in this age group. Based on our data, it should be noted that there are very high probability of cancer in young age group and it carries high risk of malignancy. This is the bases for further studies in these directions.

REFERENCES

1. Akgul O., Ocak S., Keskek M., Koc M., Tez M. Risk of malignancy in non-diagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy in multinodular goitre patients. *Endocr Regul.* 2011; 45(1):9–12.
2. Ali S.Z., Cibas E.S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York, NY: Springer. In press.
3. Blair A.W. Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2013; 42(61).
4. Subclassification of the “Grey Zone” of Thyroid Cytology; A Retrospective Descriptive Study with Clinical, Cy-

tological, and Histological Correlation. *Journal of Thyroid Research* 2011; 8.

5. Choi S.H., Han K.H., Yoon J.H., Son E.J., Youk J.H., Kim E.K. et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule. *Clin Endocrinol.* 2011;74(6):776–82.
6. Chung D., Ghossein R.A., Lin O. Macrofollicular variant of papillary carcinoma: a potential thyroid FNA pitfall. *Diagn Cytopathol* 2007; 35:560–564.
7. Cibas E.S., Ali S.Z. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132:658–665.
8. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer Incidence in Five Continents, vol. 9 of IARC Scientific Publications. No. 160, IARC. Lyon: 2007.
9. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295(18): 2164–2167.
10. Deepak J. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Pathology and Laboratory Medicine.* Print ISSN 0975-3109.
11. Deveci M.S., Deveci G., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid: diagnosis and follow-up. *Cytojournal* 2006; 3:9.
12. Eng C.Y., Quraishi M.S., Bradley P.J. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & Neck Oncology.* 2010; 2(11):1–5.
13. Fadda G. Cytological classification of thyroid nodules: Proposal of the SIAPEC-AIT Italian Consensus Working Group. *Pathologica* 2010;102.
14. Fiore E., Rago T., Provenzale M.A. et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16(4): 1251–1260.
15. Grodski S., Brown T., Sidhu S. et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 2008; 144(6): 1038–1043.
16. Ho A.S. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid* 2014; 24(5): 832.
17. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5): 277–300.
18. Ji Hye Park. Incidence and malignancy rates of diagnoses in the Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience *Arial Korean. J Pathol.* 2014; 48(2): 133–139.
19. Jo V.Y., Stelow E.B., Dustin S.M., Hanley K.Z. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2010; 134: 450-456.
20. Jo Y. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2010; 134(3):450-456.
21. Kernan C.M. The Bethesda System for reporting thyroid

cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Ann Surg. Oncol.* 2014; 21: 3522-3527.

22. Kihara M., Hirokawa M., Masuoka H. et al. Role of ultrasonography in patients with cytologically follicular thyroid tumor. *Auris Nasus Larynx.* 2011; 38(4):508-11.

23. Maia F.R. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(8): 945-954.

24. Mukasa K., Noh J.Y., Matsumoto M., Sato S., Yasuda S. et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid.* 2011; 21(1):37-41.

25. Ohori N.P., Schoedel K.E. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol* 2011; 55:492-498.

26. Pellegriti G. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology* 2013; 10.

27. Peterson E., De P., Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(1): 29177.

28. Rago T., Di Coscio G., Basolo F., Scutari M., Elisei R., Berti P. et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(1):13-20.

29. Santosh Kumar Mondal. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *Cytol.* 2013; 30(2): 94-99.

30. Shi Y, Ding X, Klein M, et al. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer (Cancer Cytopathol).* 2009; 117: 298-304.

31. Stang M.T., Carty S.E. Recent developments in predicting thyroid malignancy. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(1):11-7.

32. Theoharis C.G., Schofield K.M., Hammers L., Udelsman R., Chhieng D.C. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009; 19(11):1215-23.

33. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111: 306-315.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF THYROID PATHOLOGIES IN DIFFERENT AGE GROUPS IN GEORGIA

Barabadze E., Burkadze G., Munjishvili V.

D. Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

We aimed to analyze the diagnostic criteria proposed by the Bethesda System for reporting thyroid Fine needle aspira-

tion biopsy (FNAB) results. FNABs of 600 patients were performed during 1-year period (2013-2014) in Georgian hospitals (Tbilisi Cancer Center, New Hospitals, National Screening Center). Based on our clinical, ultrasound, FNAB and histology results we define how each diagnostic category of the Bethesda System is distributed among age and sex groups of the cases included in this work. The patient age range was from 20- to 80 years and grouped them in four age groups: I group 20-35 years (n=87), II group 36-50 (n=243), III group 51-65 (n=206) and IV group 66-80(n=64). Histologic correlation was made, defined rate of malignancy. Each diagnostic category conveys specific risk of malignancy, which offers guidance for patient management. Our study showed that the probability of benign nodules is high in our cases, encountered 63,3%. Benign nodules are most commonly found in the group II and III, which are middle age groups. Bethesda class 3 or AUS/FLUS category, which is the most heterogeneous class, carries the rate of malignancy 20,4% and most commonly encountered in group II and III. According to our study particularly noteworthy and interesting was the first age group (20-35 years) because most of the diagnosis of Bethesda class 6 or malignant category was encountered in this age group. Based on our data, it should be noted that there are very high probability of cancer in young age group and it carries high risk of malignancy.

Keywords: FNAB, thyroid pathology, Bethesda system, age groups, Georgia.

РЕЗЮМЕ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ В ГРУЗИИ

Барабадзе Е.Р., Буркадзе Г.М., Мунджишвили В.В.

Медицинский университет им. Д. Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилась оценка диагностических возможностей тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) системы Bethesda для выявления злокачественной опухоли щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия щитовидной железы у 600 пациентов была осуществлена в течение одного года в больницах различных регионов Грузии. Включенные в исследование пациенты были распределены с учетом возраста, пола, данных ультразвукового и клинического обследований. За всеми протоколами ТАПБ следовала диагностическая схема системы Bethesda для щитовидной железы. Возраст пациентов составил 20-80 лет; пациенты были разделены на четыре возрастные группы: I группа (n=87) - 20-35 лет, II группа (n=243) - 36-50 лет, III группа (n=206) - 51-65 и IV группа (n=64) -

66-80 лет. Установлена гистологическая корреляция, определена степень злокачественности. Результаты исследования выявили, что в 63,3% из всех случаев вероятность доброкачественных узлов высокая. Доброкачественные узлы в большинстве случаев встречаются в II и III группах, являющихся средневозрастными группами. Bethesda 3- или AUS/FLUS категория, являющаяся самым гетерогенным классом, имеет степень злокачественности 20,4% и наиболее часто

встречается во II и III группах. Согласно проведенному исследованию, особого внимания заслуживают данные I возрастной группы (20-35 лет), так как большинство случаев с диагнозом Bethesda 6- или злокачественной категории выявлено именно в этой возрастной группе. Основываясь на данных исследования, авторы делают вывод, что в этой молодой возрастной группе отмечен высокий риск злокачественности с очень высокой вероятностью рака.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის განაწილების თავისებურებანი
სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში საქართველოში

ე. ბარაბაძე, გ. ბურკაძე, ვ. მუნჯიშვილი

დ. ტვილიძის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

600 პაციენტს საქართველოს რამდენიმე სამედიცინო დაწესებულებაში I წლის განმავლობაში ჩატარდა წვრილნემსიანი ასპირაციულ-ბიოფსიური კვლევა. კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი გადანაწილდა ასაკის, სქესის, ულტრაბგერითი და კლინიკური კვლევის მონაცემების მიხედვით; შეფასება განხორციელდა ბეტესდას საერთაშორისო სისტემის მიხედვით. პაციენტების ასაკი - 20-80 წელი. დაჯგუფება მოხდა ოთხ ასაკობრივ ჯგუფად: I ჯგუფი (n=87) - 20-35 წლამდე, II ჯგუფი (n=243) - 36-50, III ჯგუფი (n=206) - 51-65 და IV ჯგუფი (n=64) - 66-80 წ. გამოვლენილ იქნა ჰისტოლოგიური კორელაცია, რის შედეგადაც განისაზღვრა ავთვისებიანობის სისშირე. გაირკვა, რომ კეთილთვისებიანი კვანძების არსებობის ალბათობა გამოკვლეულ

პაციენტებში მაღალია და შეესაბამება 63,3%. კეთილთვისებიანი კვანძები უფრო ხშირად გვხვდება II და III ასაკობრივ ჯგუფში. Bethesda 3-(AUAUS/FLUS), რომელიც ჰეტეროგენულ კლასს წარმოადგენს, ყველაზე ხშირად გვხვდება II და III ასაკობრივ ჯგუფში, სადაც ავთვისებიანობის სისშირე შეესაბამებოდა 20,4%-ს. კვლევის მიხედვით, განსაკუთრებით აღსანიშნავია I ასაკობრივი ჯგუფი (20-35 წლის), ვინაიდან ამ ასაკში აღინიშნა ონკოლოგიური პროცესის ყველაზე მეტი ალბათობა - Bethesda 6 აღმოჩნდა სწორედ ამ ასაკობრივ ჯგუფში. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს არსებობის ალბათობა დიდია ახალგაზრდა ასაკში; სწორედ ეს ჯგუფი უნდა ჩაითვალოს ავთვისებიანობის მაღალი რისკის მატარებლად.

ВИДИМЫЙ СВЕТ И КОЖА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)

¹Цибадзе А.Д., ²Чикваидзе Э.Н., ¹Кацитадзе А.Г., ¹Квачадзе И.Д., ¹Цхведиани Н.В., ²Чиквиладзе А.З.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;

²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Кожа - наружный покров человека, защищающий тело от широкого спектра внешних воздействия, участвует в дыхании, терморегуляции, обменных процессах. Кроме того, кожа представляет огромное рецепторное поле боли, давления, восприятия температуры и [1,4,7].

Цвет кожи определяется соотношением содержания в ней красного, синего, желтого и черного пигментов. Красный цвет обеспечивается присутствием в капиллярах кожи окисленного гемоглобина. Редуцированный в кожных венах гемоглобин придает коже синий цвет, желтый цвет зависит от присутствия в коже каротиноид-

дов, а черный цвет и оттенки коричневого - от пигмента меланина в эпидермисе. Последний является наиболее значимым в окраске кожи человека.

Цвет кожи человека определяется четырьмя генами, ответственными за выработку пигмента меланина. Гены локализуются в четырех разных хромосомах. Чем больше в клетке активных генов, запускающих синтез меланина, тем темнее ее окраска. Меланины - аморфные пигменты темно-коричневого и черного цвета, содержащиеся в волосах, коже и сетчатке глаз. Он образуется при полимеризации продуктов окисления тирозина в клетках эпидермиса - меланоцитах. Гранулы с меланином - меланосомы, транспортируют их кератиноцитами, которые впоследствии поглощают ультрафиолетовые лучи и появляется загар кожи [27,33,48].

Общеизвестно, что в ходе эволюции все живые существа приспособляются использовать энергию всех частей спектра солнечной энергии: видимую часть света - для фотосинтеза, инфракрасную - для тепла, ультрафиолетовые лучи участвуют в фотохимическом синтезе витамина D, который играет важную роль в обмене фосфора и кальция животных и человека.

Взаимодействуя с кожей человека часть оптического излучения отражается, рассеивается, а часть поглощается, проходя через ткани [8].

Биологическое действие светового излучения зависит от степени его проникновения в ткани. Чем больше длина волны, тем сильнее действие излучения. Инфракрасные лучи проникают в ткань на глубину до 23 см, видимый свет - до 1 см, ультрафиолетовые лучи - на 0,5-1 мм. Инфракрасные лучи проникают в ткани глубже, чем другие виды световой энергии, вызывают прогревание всей толщи кожи и частично - подкожных тканей. Действуя через зрительный анализатор, видимый свет состоит из семи цветов - от красного до фиолетового и проникает в кожу на глубину 1 см.

Зрительное восприятие видимого света и его цветных компонентов влияет на центральную нервную систему, соответственно на психическое состояние человека. Установлено, что желтый, зеленый и оранжевый цвета оказывают благоприятное воздействие на настроение человека, синий и фиолетовый - отрицательное. Красный и оранжевый цвета возбуждают деятельность коры головного мозга, зеленый и желтый уравнивают процессы возбуждения и торможения, синий тормозит нервно-психическую деятельность. Эти свойства видимого света обусловлены воздействием на зрительный анализатор [32,64].

Воздействие видимого излучения на кожу проявляется как в волновых, так и квантовых эффектах, которые

зависят от длины волны. Как уже было отмечено, волновое воздействие характеризуется отражением, рассеиванием и поглощением волн; квантовый эффект выражается в фотохимическом, фотоэлектрическом и фотолитическом эффектах [8].

Кванты видимого излучения, по сравнению с инфракрасным, несут более высокую энергию, однако, особое влияние этого излучения на кожу осуществляется на границах спектра с инфракрасным и ультрафиолетовым лучами, оказывая тепловое и химическое воздействие.

Развитие фотодинамической и лазерной терапии дали толчок для более глубокого научного изучения биологического эффекта действия видимого света (400-700 нанометра) на кожу человека.

Действие фотонов видимого света на кожу человека имеет двойной характер: первое - это поглощение фотонов кожей, которое вызывает ряд химических процессов в нем. В частности, энергия фотонов передается хромофорам, соответственно фотон прекращает существование. Этим обуславливается глубина проникновения видимого света. Второе - рассеивание видимого света после падения на кожу, что связано с длиной волны [22]. В частности, каротин максимально поглощает длину волны 405 нм. Из эндогенных веществ видимый свет воспринимают меланин, вода, рибофлавин, гемоглобин и билирубин. При фотодинамической терапии на порфирин действует длина волны >650нм, а на меланин оказывает влияние как инфракрасный, так и ультрафиолетовый и полный спектр видимого света [22]. При этом стимулируются процессы декарбоксилирования тирозина с последующим образованием меланина в клетках шиповидного слоя эпидермиса (в меланоцитах). Меланоциты секретируют и выделяют гранулы меланина в близлежащие эпидермоциты и вызывают пигментацию кожи.

Установлено, что помимо ультрафиолетового излучения и видимый свет в больших дозах (405-436 нм) может вызвать эритему кожи [62], однако механизм действия этого явления полностью не изучен [53]. Предполагают, что видимый свет (405-436 нм) вызывает дилатацию капилляров и субкапиллярных сплетений верхнего слоя кожи. При этом соотношение образования свободных радикалов в коже под воздействием ультрафиолетовых и видимых лучей колеблется в пределах 67% и 33% [25]. Пигментация кожи увеличивается под воздействием ультрафиолетовых лучей [30,51], однако тот же эффект можно наблюдать и при облучении кожи видимым и ближним инфракрасным светом (390-1700 нм) [36]. Дифференцировка причины пигментации под воздействием видимого света (385-390нм) не совсем понятна [47] ввиду того, что исследователи применяли фильтры различного типа. Для получения стандартизированного

видимого луча используются различные фильтры - зеркала, поглощающие тепло; органическое стекло, ксеноновые лампы, водяные фильтры [37].

На сегодняшний день хорошо изучен канцерогенный эффект ультрафиолетового излучения (290-320 нм и 320-400нм) [34], сравнительно плохо - роль фиолетовых лучей видимого спектра. Длительное воздействие энергией фиолетовых лучей 240, 140 и 75 кдж/м дает тот же канцерогенный эффект кожи [23]. При использовании ксеноновых ламп и различных фильтров, фиолетовые лучи длиной волны 420 нм вызывают сходные с ультрафиолетовым гистохимические изменения в клетках кожи [50].

Hoffman-Dorr et all [29], установили, что видимые лучи длиной волны 400-500 нм вызывают в коже увеличение концентрации активных форм кислорода и мутацию ДНК и белков.

Однако, видимый свет в диапазоне 400-800нм, 24-72 дж.см² используется для исправления морщин кожи без нарушения структуры эпидермиса [15,24,28]. Считается, что активные формы кислорода слабой концентрации ускоряют при этом рост клеток, экспрессию генов, усиливая пролиферацию фибробластов и заживление ген [45,63].

За последние годы описана крапивница, как проявление одного из видов фотодерматоза, которая среди молодежи встречается в 4-18% [35]. Она проявляется на коже в незащищенных от солнца местах, с сопутствующими симптомами - головная боль, рвота, бронхоспазм, общая слабость, синкопе [26]. Причиной заболевания считается фиолетовая часть спектра длиной волны 400-500 нм [54,61].

У пожилых лиц встречается хронический дерматит, как фоточувствительная форма экземы actinic reticuloid [20], которая проявляется при воздействии луча, длиной волны 600 нм [39]. При непосредственном воздействии солнечных лучей наблюдается также фототоксическая и фотоаллергическая реакции кожи [40].

Особое место занимает также болезнь порфирия, в основном, наследственная болезнь, вызванная воздействием видимых лучей [43]. Порфирия или порфириновая болезнь, почти всегда наследственное нарушение пигментного обмена с повышением содержания порфиринов в крови и тканях. При этом усиливается выделение порфирина с мочой и калом. Эта группа заболеваний, при котором нарушаются ферментативные пути образования порфиринов и гема в печени и костном мозгу. Болезнь характеризуется накоплением фототоксического вещества в плазме, эритроцитах, моче и кале. Под воздействием видимого спектра солнечных лучей образуются свободные радикалы и поражаются липидные мембраны [46]. Установлено, что порфирин

поглощает видимый свет в диапазоне синего цвета (410 нм) [55]. Порфирия часто проявляется ощущением жжения, припухлостью и покраснением кожи.

За последнее время дерматологи часто используют фототерапию. При этом применяют полихроматический, некогерентный (длина волны 515-1200 нм) пульсирующий свет [49]. Фототерапия или светолечение - это вид лечения, при котором пациент подвергается воздействию солнечного (света) или яркого света от искусственных источников с определенной длиной волн таких как лазер, светоизлучающие диоды, флуоресцентные лампы, или очень яркий свет, имеющий полный спектр дневного света [5,6,42]. Фототерапия имеет клинический эффект в лечении обыкновенных угрей, сезонных аффективных расстройств, депрессии, псориаза, экземы, нейродермитов [32,64].

В основе фототерапии лежит первый закон фотобиологии, когда под воздействием света волна поглощается кожей. Отраженный луч терапевтического эффекта не дает [11]. Установлено, что гемоглобин поглощает длину волн 580нм, а меланин - 400-750 нм. Глубина проникновения луча обусловлена длиной волны, структурой и пигментацией кожи [60]. Соответственно, эффект интенсивного пульсированного светолечения обусловлен способностью проникающего света и воздействием на трех основных хромофорах - гемоглобин, вода, меланин [12]. Использовать лазер или интенсивный пульсирующий свет решает врач - физиотерапевт [52]. В медицине широко применяется также светолечение слабой интенсивности, используя некогерентные световые источники - светодиоды [21]. Терапевтическим эффектом обладают светодиоды в диапазоне красного и ближнего инфракрасного диапазона. Они воздействуют на хромофоры и усиливают синтез АТФ-а в митохондриях [2,3,18,38,65].

Для ускорения заживления ран и стимулирования роста волос [21] используется светолечение источником света слабой интенсивности. При сравнении лечения ран неоновым лазером (632,8 нм) или источником слабой интенсивности, некогерентного видимого света, существенной разницы не обнаружено. Вместе с тем, оптимальный эффект получен при длине волны 820 нм [21]. Установлено, что основным фактором воздействия является длина волн, тот же эффект получен и при стимуляции роста волос [14].

В неонатологии широко применяется светолечение при гипербилирубинемии, используя сине-зеленый спектр света, который свободно проникает в кожу новорожденного [44]. Источником света является флуоресцентные лампы синего цвета (430-490 нм). Пиковую эмиссию 450-470 нм не имеют ни ультрафиолетовые, ни инфракрасные участки спектра [10,41].

В дерматологии особое место занимает так называемая фотодинамическая терапия. При этом используются фотосенсоры третьего поколения [56] со спектром воздействия синий (410 нм), желтый (595 нм) и красный цвета.

При фотодинамической терапии, на кожу предварительно наносится раствор аминолевулиновой кислоты, которая резко увеличивает продукцию порфиринов бактериями *Propionibacterium aspe*, что резко повышает вероятность положительного клинического ответа на фототерапию при длине волны 660-850 нм [17,56]. Фотодинамическая терапия применяется также для лечения онкологических больных. Она основана на избирательном поглощении красного цвета ($\lambda=0,632-0,64$ мкм) опухолевыми клетками, которые фотосенсибилизированы предварительно введенным порфириновым красителем. При этом опухолевые клетки продуцируют активные формы кислорода (HO_2^{\cdot} , HO^{\cdot} , O_2^{\cdot}) вызывающие деструкцию и гибель последних, при этом чаще используют лазеры видимого спектра [16,17,31].

Лазерные лучи имеют фиксированную длину волн (монохроматичность), одинаковую фазу излучения фотонов (когерентность), малую расходимость лучка (высокую направленность) и фиксированную ориентацию векторов электромагнитного поля в пространстве (поляризацию). Механизм воздействия видимого спектра лазерного излучения на кожу состоит из фототермического, фотомеханического и фотохимического составляющих [13]. Вглубь ткани распространяется поток монохроматического излучения, вызывая избирательную активность молекулярных компонентов тканей, в частности, меланина и оксигемоглобина. Оксигемоглобин поглощает три типа волн видимого света 418, 542 и 577 нм. при частоте импульсов 1,5-40 нм сек, которые способствуют более глубокому проникновению квантов [57]. С этой целью используются рубиновые (длина волны 694 нм) и александритовые (длина волны 755 нм) лазеры, в основном, для лечения пигментного поражения кожи [9]. Лазерное облучение крови проводится также при аутотрансфузии, во время которой происходит активация ферментных систем эритроцитов и снижение скорости агрегации тромбоцитов.

Фотосенсибилизация - явление повышения чувствительности организма (чаще кожи и слизистых оболочек) к действию ультрафиолетового или видимого излучений. Некоторые химические вещества (в том числе лекарственные средства – некоторые антибиотики, сульфаниламиды, тетрациклины, фторхинолоны и др.) и продукты их превращения, накапливаясь в кожных покровах организма, являются причиной фотоаллергических, фототоксических и воспалительных процессов на участках кожи, подвергшихся световому (обычно солнечному) облучению.

Фотосенсибилизаторы вызывают два типа реакций - фототоксические реакции и фотоаллергии. Фотоаллергия возникает, когда УФ-излучение химически изменяет вещество, оказавшееся на коже так, что оно начинает вызывать аллергию. Фотоаллергия возникает примерно спустя полчаса после начала воздействия УФ-излучения и затем распространяется на закрытые от облучения участки кожи.

Фотосенсибилизация обусловлена присутствием в коже фотосенсибилизирующих веществ. Молекулы этих веществ, поглощая энергию фотонов, переходят в возбужденное состояние. Затем они передают поглощенную энергию молекулам кислорода или других веществ. В результате образуются соединения, повреждающие ткани [19,58,59].

Фототоксические реакции могут быть вызваны лекарственными средствами и иными химическими соединениями. Они обусловлены неиммунными механизмами и проявляются эритемой, напоминающей солнечный ожог. Спустя несколько суток пораженная кожа начинает шелушиться. Возможны также отек, везикулы и пузыри.

Фотоаллергические реакции обусловлены иммунными механизмами. Молекулы фотосенсибилизирующих веществ под действием солнечного излучения образуют свободные радикалы, которые затем ковалентно связываются с белками организма. В результате возникают соединения, обладающие антигенными свойствами и вызывающие аллергические реакции замедленного типа. Клинически фотоаллергические реакции отличаются от фототоксических и напоминают зудящие дерматиты (в частности, аллергический контактный дерматит). Характерны лихенизация, шелушение и утолщение кожи на открытых участках тела. У 5-10% больных развивается стойкая солнечная эритема.

Таким образом, представленный обзор, со всей очевидностью показывает роль видимой части электромагнитного излучения.

Наравне с водой и кислородом, видимый свет является основным звеном в эволюции жизни на земле. После исследований Исаака Ньютона (1671 г.) и обнаружения спектра цветов от красного до фиолетового, в XIX-XX веках интерес ученых к изучению биологического действия этого явления не прекращается. Однако, за последние годы, большинство работ посвящались инфракрасным и ультрафиолетовым лучам; видимая же часть света, незаслуженно оказалась в «тени», считая ее индифферентным фактором, особенно ее влияние на кожу человека. При этом часто забывается, что кожа человека не однородна по цвету – от черного до светлого, имея множество оттенков; по структуре – от жирного до

сухого, количество рецепторов и т.д. С другой стороны видимая часть света имеет множество параметров. Это волновые и квантовые свойства. Помимо длины волны, немаловажное значение имеет интенсивность, освещенность, когерентность и т. д.

Немаловажен и тип источника света: природный - солнце и искусственный - лампа накаливания, флюоресцентные и ртутные осветители, светодиоды, лазеры.

Если на северных широтах для человека важное значение имеют искусственные источники освещения, то на южных широтах нет недостатка в солнечном свете.

Так видимый свет в больших дозах, может стать толчком развития различных патологических процессов, который наравне с ультрафиолетовым стимулирует образование меланина и пигментацию кожи, а также свободных радикалов. Последние могут быть причиной - эритемы кожи, канцерогенеза, крапивницы, хронического дерматита-экземы, фототоксических и фотохимических реакции кожи, болезни кожи порфирии.

Однако, видимый свет, используется в лечебных целях, к примеру фототерапия, при которой пациент подвергается воздействию солнечных лучей или яркого света от искусственных источников.

С терапевтической целью используются также лазеры и светодиоды видимого света, способствующие ускорению заживления ран и роста волос. Фотолечение применяется при гипербилирубинемии новорожденных, фотодианмическая терапия в онкологии, аутогемотранфузии и т.д.

Таким образом, в фотобиологии кожи ведущим фактором является степень образования свободных радикалов, которые могут иметь как стимулирующий, так и поражающий эффект воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. რ. რუხაძე. ჰისტოლოგია. 2009; 429.
2. ე. ჩიკვაძე, თ. გოგოლაძე, ნ. ცხველიანი, ა. ციბაძე. ადამიანის შავი ფერის თმაში ფოტოინდუცირებული თავისუფალი რადიკალების კინეტიკა ლურჯი, მწვანე და წითელი ფერის სინათლის ზემოქმედების შედეგად. XII ეროვნული სამეცნიერო კონფერენციის მასალები. ქუთაისი: 2014; 66.
3. ე. ჩიკვაძე, თ. გოგოლაძე და სხვ. თავისუფალი რადიკალები ბიოლოგიასა და მედიცინაში. საერთაშორისო კონფერენცია "კვლევის ფიზიკური მეთოდები მედიცინაში". 2011; 91-100.
4. Быков В.Л. Частная гистология человека. СПб.: Солис 2001; 56-70.
5. Джибладзе М., Учанийшвили С., Царцидзе М. Фототерапия некогерентным излучением. Бюллетень АН

Грузии 1998;156(35): 102-104.

6. Мухадзе И., Джинчарадзе Д., Долидзе М. Эффективность к синтовой терапии у пациентов с угрозой выкидыша на фоне цитомегаловирусной инфекции. Экспериментальная и клиническая медицина 2007; 6(39): 41-42.
7. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина; 2003:496.
8. Пономаренко Г.Н., Турковски И.И. Биофизические основы физиотерапии М.: 2006; 171.
9. Acland K.M., Barlow R.J. Lasers for the dermatologist. Br. J. Dermatol. 2000; 143: 244-255.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
11. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983; 220: 524-527.
12. Anderson. R.R. Dermatologic history of the ruby laser: The long story of short ulses. Arch. Dermatol. 2003; 139: 70-74.
13. Baumler W., Abels C., Szeimies R.M. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology. Med. Laser Appl. 2003; 18: 47-56.
14. Bernstein E.F. Haor growth induced by diode laser treatment. Dermatol. Surg. 2005; 31: 584-586.
15. Bitter P.H.Jr. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using, full-face pulsed light treatment. Dermatol Surg 2000; 26: 836-843.
16. Braathen L.R., Szeimies R.M., Basset-Seguín N., Bissonnette R., Foley P., Pariser D., Roelandts R., Wennberg A.M., Morton C.A. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 56: 125-143.
17. Calzavara-Pinton P.G., Venturini M., Sala R. Photodynamic therapy: Update 2006. Part I: Photochemistry and photobiology. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2007; 21: 293-302.
18. Chikvaidze E.N., Gogoladze T.V. et al. ESP spectra of black and red hair and the effect of vitamin C (ascorbic acid) on the photoinduced free radicals in the hair. Oxidants and Antioxidant in Biology. Book. Santa Barbara, California: 2010; 84, 17-20 March.
19. Darvin M. et al. Radical Reduction by Infrared Irradiation in Human Tissue. Skin Pharmacol Physiol 2010; 23; 40-46.
20. Dawe R.S., Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. Dermatol. Ther. 2003; 16: 45-51.
21. Demidoca-Rice T.N., Salomatina E.V., Yaroslavsky A.N., Herman I.M., Hamlin M.R. Low-level light stimulates excisional wound healing in mice Lasers Surg. Med. 2007; 29: 706-715.
22. Differy B.L., Kochevar I.E. Basic principles of photobiology. In Photodermatology. Edited by H. W. Lim, H. Honigsmann and J. L. Hawk. Informa Healthcare USA, Inc., New York: 2007; 15-27.
23. Edstrom D.W., Porwit A., Ros A.M. Effects on human

- skin of repetitive ultraviolet-A1 (UVA1) irradiation and visible light. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2001; 17: 66-70.
24. Goldberg D.J., Cutler K.B. Non-ablative treatment of rhytides with intense pulsed light. *Lasers Surg Med* 2000; 26:196-200.
25. Haywood R. Relevance of sunscreen application method, visible light and sunlight intensity to free-radical protection: A study of ex vivo human skin. *Photochem. Photobiol.* 2006; 82: 1123-1131.
26. Harber L.C., Bickers D.R. Solar urticaria. In *Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment*. Edited by L.C. Harber and D.R. Bickers. B.C. Decker, Inc., Toronto: 1989; 209-218.
27. Heerling T., Jung K. and Funchs, J. The role of melanin as protector against free radicals in skin and its free radical indicator in hair. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2008; 69: 1429-1435.
28. Hernandez-Perez E., Ibeitt E.V. Gross and microscopic findings in patients submitted to non-ablative full faceresurfacing using intense pulsed light: a preliminary study. *Dermatol. Surg.* 2002; 28:651-655.
29. Hoffmann-Dorr S., Greinert R., Volkmer B., Epe B. Visible light (>395nm) causes micronuclei formation in mammalian cells without generation of cyclobutane pyrimidine dimers. *Mutat. Res.* 2005; 572: 142-149.
30. Honigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2002; 18: 75-81.
31. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2005; 4: 283-293.
32. Ioel N. Terman M., Macchi M., Stewarty. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности яркого света и отрицательно зараженных аэрофонов при хронической депрессии. *Журнал психосоциальной медицины* 2005; 35.
33. Jung K., Heerling T., Blume G., Sacher M., Teichmuller D. Detection of UV induced free radicals in hair and their prevention by hair care products. *SOFW J.* 2006; 132: 32-37.
34. Kelfkens G., De Gruijl F.R., Van Der Leun J.C. Ozone depletion and increase in annual carcinogenic ultraviolet dose. *Photochem. Photobiol.* 1990; 52: 819-823.
35. Kerr H.A., Lim H.W. Photodermatose in African Americans: A retrospective analysis of 135 patients over a 7-year period. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57: 638-643.
36. Kollias N., Baqer A. An experimental study of the changes in pigmentation in human skin in vivo with visible and near infrared light. *Photochem. Photobiol.* 1984; 39: 651-659.
37. Kollias N., Malallah Y.H., Al-Ajmi H., Baqer A., Johnson B.E., Gonzales S. Erythema and melanogenesis action spectra in heavily pigmented individuals as compared to fair-skinned Caucasians. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1996; 12: 183-188.
38. Lane N. Cell biology: Power games. *Nature* 2006; 443: 901-903.
39. Lin H.W., Morison W.L., Kamide R., Buchness M.R., Harris R., Soter N.A. Chronic actinic dermatitis. An analysis of 51 patients evaluated in the United States and Japan. *Arch. Dermatol.* 1994; 130: 1284-1289.
40. Lugovic L., Situm M., Ozanic-Bulic S., Sjerobabski-Masnac I. Phototoxic and phototoxic skin reactions. *Coll. Antropol.* 2007; 31 (Suppl. 1): 63-67.
41. Maisels M.J., Kring E.A., DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J. Perinatol.* 2007; 27: 565-567.
42. Mikhadze J., Jincharadze D. Tatherothreapy in patients with genital Herpes. *Experimental et Clinicine* 2008; 6 (39): 64-65.
43. Murphy G.M. The cutaneous porphyrias: A review. The British Photodermatology Group. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140: 573-581.
44. Onishi S., Isobe K., Itoh S., Manabe M., Sasaki K., Fukuzaki R., Yamakawa T. Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy. *J. Biochem. (Tokyo)* 1986; 100: 789-795.
45. Oren D., Lavie R., Charney D.S., Lubart R. Stimulation of reactive oxygen species production in fibroblasts by a traditional antidepressant visible light source. *Biol. Psychiatry* 2001; 49: 464-467.
46. Poh-Fitzpatrick M.B. Porphyrias: Photosensitivity and phototherapy. *Methods Enzymol.* 2000; 319: 485-493.
47. Porges S.B., Kaidbey K.H., Grove G.L. Quantification of visible light induced melanogenesis in human skin. *Photodermatology* 1988; 5: 197-200.
48. Plonka P.M. Election paramagnetic resonance as a unique tool for skin and hair research. *Exp. Dermatol.* 2009; 18: 472-482.
49. Raulin C., Greve B., Grema H. IPL technology: A review. *Lasers Surg. Med.* 2003; 32: 78-87.
50. Ren Z.P., Ponten F., Nster M., Ponten J. Two distinct p53 immunohistochemical patterns in human squamous-cell skin cancer, precursor and normal epidermis. *Int. J. Cancer* 1996; 69: 174-179.
51. Rhodes L.E., Lim H.W. The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In *Photodermatology*. Edited by H.W. Lim, H. Honigsmann, J.L. Hawk. Informa Healthcare USA, Inc., New York: 2007; 75-89.
52. Ross E.V. Laser versus intense pulsed light. Competing technologies in dermatology. *Lasers Surg. Med.* 2006; 38: 261-272.
53. Rottier P.B., Van Der Leun J.C. Hyperaemia of the deeper cutaneous vessels after irradiation of human skin with large doses of ultra-violet and visible light. *Br. J. Dermatol.* 1960; 72: 256-260.
54. Stratigos A.J., Antoniou C., Papathanakou E., Daboudi M., Tranaka K., Tsara K., Katsambas A.D. Spectrum of idiopathic photodermatoses in a Mediterranean country. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 449-454.
55. Stolik S., Tomas S.A., Ramon-Gallegos E., Sanchez F. Kinetic study of delta-Ala induced porphyrins in mice using photoacoustic and fluorescence spectroscopies. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 2002; 68: 117-122.
56. Szeimies R.M., Karrer S., Abels C. Photodynamic therapy in dermatology. In *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods* (Edited by J. Krutmann, H. Honigsmann and C. Elmets). Berlin: Springer; 2001; 209-247.

57. Talaka J., Matsuo K., Juzuriha Sh. Objective assessment et of skin regeneration using near infrared 1064-nm neodymium. YAL Laser in Agains. Clinical, cosmetic and Investigational Dermatology. 2011;4; 123-130.
58. Tanzi E.L., Lupton J.R., Lasers in dermatology: Four decades of progress. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49: 1-31.
59. Tanaka Y. Impact of near-infrared radiation in dermatology. World Journal of Dermatology 2012; 1(3): 30-37.
60. Tanaka Y., Matsuo K., Yuzuriha Sh., Zong-Zasting macie Thinning Induces by Infrared Irradiation Specialized with Wavelengths and contact cooling: A preliminary Report. Eplasty 2010; 10: 40-44.
61. Uetsu N., Miyauchi-Hashimoto H., Okamoto H., Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 32-39.
62. Young A.R., Poteen C.S., Chadwick C.A., Murphy G.M., Hawk J.L., Cohen A.J. Photoprotection and 5-MOP photochemoprotection from UVR-induced DNA damage in humans: The role of skin type. J. Invest. Dermatol. 1991; 97: 942-948.
63. Whelan H.T., Smits R.L.Jr., Buchman E.V., Whelan N.T., Turner S.G., Margolis D.A., Cevenini V., Stinson H., Ignatius R., Martin T., Cwiklinski J., Philippi A.F., Graf W.R., Hodgson B., Gould L., Kane M., Chen G., Caviess J. Effect of NASA lightemittingdiode irradiation on wound healing. J Clin Laser Med. Surg. 2001; 19(6): 305-314.
64. Wizz-Justice A., Benedetti F., Berger M., Zam R., Martiny K., Terman M. Хромобиологическая терапия. Светотерапия и депривация при аффективных расстройствах. Журнал психологической медицины 2005; 35.
65. Wong-Riley M.T., Liang H.L., Eells J.T., Chance B., Henry M.M., Buchmann E., Kane M., Whelan H.T. Phobio-modulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: Role of cytochrome c oxidase. J. Biol. Chem. 2005; 280: 4761-4771.

SUMMARY

VISIBLE LIGHT AND HUMAN SKIN (REVIEW)

¹Tsibadze A., ²Chikvaidze E., ¹Katsitadze A.,
¹Kvachadze I., ¹Tskhvediani N., ²Chikviladze A.

¹Tbilisi State Medical University; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Biological effect of a visible light depends on extend of its property to penetrate into the tissues: the greater is a wavelength the more is an effect of a radiation. An impact of a visible light on the skin is evident by wave and quantum effects. Quanta of a visible radiation carry more energy than infrared radiation, although an influence of such radiation on the skin is produced by the light spectrum on the boarder of the ultraviolet and the infrared rays and is manifested by thermal and chemical effects.

It is determined that large doses of a visible light (405-436 nm) can cause skin erythema. At this time, the ratio of generation of free radicals in the skin during an exposure to the ultraviolet and the visible light range from 67-33% respectively. Visible rays of 400-500 nm length of wave cause an increase of the concentration of oxygen's active form and mutation of DNA and proteins in the skin. The urticaria in 4-18% of young people induced by photodermatosis is described. As a result of a direct exposure to sunlight photosensitive eczema is more common in elderly. Special place holds a hereditary disease – porphyria, caused by a visible light.

In recent years, dermatologists widely use phototherapy. The method uses polychromatic, non-coherent (wavelength of 515-1200 nm) pulsating beam. During phototherapy/light treatment a patient is being exposed to sunlight or bright artificial light. Sources of visible light are lasers, LEDs and fluorescent lamps which have the full range of a visible light. Phototherapy is used in the treatment of acne vulgaris, seasonal affective disorders, depression, psoriasis, eczema and neurodermities.

LED of the red and near infrared range also is characterized by the therapeutic effect. They have an ability to influence cromatophores and enhance ATP synthesis in mitochondria. To speed up the healing of wounds and stimulate hair growth light sources of a weak intensity are used. The light of blue-green spectrum is widely used for the treatment of neonatal hyperbilirubinemy. A photodynamic therapy takes a special place. The third generation of the blue (410 nm), yellow (595 nm) and red photosensitizers are used. Photodynamic therapy is used in the treatment of cancer as well.

Keywords: visible light, skin erythema, phototherapy, photodynamic therapy.

РЕЗЮМЕ

ВИДИМЫЙ СВЕТ И КОЖА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)

¹Цибадзе А.Д., ²Чикваидзе Э.Н., ¹Кацитадзе А.Г.,
¹Квачадзе И.Д., ¹Цхведиани Н.В., ²Чиквиладзе А.З.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Биологическое действие светового излучения зависит от степени его проникновения в ткани. Чем больше длина волны, тем сильнее действие излучения. Воздействие видимого излучения на кожу проявляется как в волновых, так и квантовых эффектах.

Кванты видимого излучения, по сравнению с инфракрасным несут более высокую энергию, однако особое влия-

ние этого излучения на кожу осуществляется на границах спектра с инфракрасным и ультрафиолетовым лучами, оказывая тепловое и химическое воздействие.

Установлено, что видимый свет (405-436 нм) в больших дозах может вызвать эритему кожи, при этом соотношение образования свободных радикалов в коже под воздействием ультрафиолетовых и видимых лучей колеблется в пределах 67% и 33%.

Видимые лучи длиной волны 400-500 нм вызывают в коже увеличение концентрации активных форм кислорода и мутацию ДНК и белков. Описана крапивница, как проявление одного из видов фотодерматоза, которая среди молодежи встречается в 4%-18%. У пожилых лиц встречается хронический дерматит, как фоточувствительная форма экземы actinic reticuloid, при непосредственном воздействии солнечных лучей. Особое место занимает также болезнь порфирия, в основном, наследственная болезнь, вызванная воздействием видимых лучей.

За последнее время дерматологи часто используют фототерапию. При этом применяют полихроматический, некогерентный (длина волны 515-1200 нм) пульсирующий свет. Фототерапия или светолечение - это вид лечения, при котором пациент подвергается воздействию солнечного света или яркого света от искусственных источников, таких как лазер, светоизлучающие диоды, флуоресцентные лампы, или очень яркий свет, имеющий полный спектр дневного света. Фототерапия имеет клинический эффект в лечении обыкновенных угрей, сезонных аффективных расстройств, депрессии, псориаза, экземы, нейродерматитов.

Терапевтическим эффектом обладают светодиоды в диапазоне красного и ближнего инфракрасного диапазона. Они воздействуют на хромофоры и усиливают синтез АТФ-а в митохондриях. Для ускорения заживления ран и стимулирования роста волос используется светолечение источником света слабой интенсивности. В неонатологии широко применяется фотолечение при гипербилирубинемии, используя синие-зеленый спектр света, который свободно проникает в кожу новорожденного.

В дерматологии особое место занимает так называемая фотодинамическая терапия. При этом используются фотосенсоры третьего поколения со спектром воздействия синего (410 нм), желтого (595 нм) и красного цвета. Фотодинамическая терапия применяется, также, для лечения онкологических больных.

Механизм воздействия видимого спектра лазерного излучения на кожу состоит из фототермического,

фотомеханического и фотохимического составляющих. Александритовые лазеры используются, в основном, для лечения пигментного поражения кожи. Лазерное облучение крови проводится также при аутогематотрансфузии, при этом происходит активация ферментных систем эритроцитов и снижение скорости агрегации тромбоцитов.

რეზიუმე

ხილული სინათლე და ადამიანის კანი
(მიმოხილვა)

¹ა. ციბაძე, ²ე. ჩიკვაძე, ¹ა. კაციტაძე, ¹ი. კვაჭაძე,
¹ნ. ცხველიანი, ²ა. ჩიკვილაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ხილული სინათლის ბიოლოგიური მოქმედება დამოკიდებულია ქსოვილებში მისი შეღწევის ხარისხზე: რაც მეტია ტალღის სიგრძე, მით ძლიერია გამოსხივების შემოქმედება. კანზე ხილული სინათლის შემოქმედება ვლინდება მისი ტალღური და კვანტური ეფექტებით. ხილული გამოსხივების ქვანტები ატარებენ უფრო მეტ ენერგიას, ინფრაწითელ გამოსხივებასთან შედარებით, თუმცა, კანზე ასეთი გამოსხივების შემოქმედება ვლინდება სინათლის სპექტრის ინფრაწითელი და ულტრაიისფერი სხივების საზღვარზე სითბური და ქიმიური ეფექტებით.

ბოლო წლებში დერმატოლოგები ფართოდ გამოიყენებენ ფოტოთერაპიას. ამ დროს გამოიყენება პოლიქრომატული, არაკოჰერენტული (ტალღის სიგრძე 515-1200 ნმ) პულსირებადი სხივი.

თერაპიული ეფექტი, აგრეთვე, ახასიათებს შუქდიოდებს წითელ და ახლოინფრაწითელ დიაპაზონში. მათ აქვთ უნარი შემოქმედება მოახდინონ ქრომატოფორებზე და გააძლიერონ ატფ-ის სინთეზი მიტოქონდრიებში. ჭრილობათა შესორცების დასაქარებლად და თმის ზრდის სტიმულირებისათვის გამოიყენება სუსტი ინტენსივობის სინათლის წყაროები. ნეონატოლოგიაში ფართოდ გამოიყენება ლურჯ-მწვანე სპექტრის სინათლით მკურნალობა ჰიპერბილირუბინემიის შემთხვევაში. განსაკუთრებული ადგილი უკავია ფოტოდინამიურ მკურნალობას; გამოიყენება მესამე თაობის ლურჯი (410 ნმ), ყვითელი (595 ნმ) და წითელი ფერის ფოტოსენსიტორები, მათ შორის - ონკოლოგიურ ავადმყოფთა სამკურნალოდ.

MOLECULAR TRACING OF HETEROSEXUAL HIV-1 TRANSMISSION IN GEORGIA

¹Dvali N., ¹Chkhartishvili N., ^{1,2}Sharvadze L., ¹Karchava M., ^{1,2}Tsertsvadze T.

¹*Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center;*
²*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

The number of new HIV cases continues to decline in most parts of the world [27]. However, the HIV epidemic continues to grow in Eastern Europe, where the epidemic is primarily driven by injection drug use (IDU) [27].

The first case of HIV infection in Georgia had been reported in 1989. As of December 31, 2014 there were 4 697 reported HIV cases. Majority of reported cases were among men (73%) of which 49% were infected via IDU. Similar to many countries in the Eastern European region, the HIV epidemic in Georgia has entered a new phase with number of heterosexually acquired infections rising each year. Epidemiological data indicates that this switch in epidemic trends is largely due to HIV positive male IDUs transmitting the virus to their female sexual partners. However, no genetic studies confirming linkage between IDUs and their sex partners were done in Georgia before. To the best of our knowledge, no similar studies have been done in the neighboring countries.

Molecular analyses represent important tool for investigating transmission pathways among HIV positive populations [17]. Phylogenetics have been widely used to study epidemiologically linked transmission events in different settings, including nosocomial transmission [4,13,18], sexual abuse [1] and between heterosexual partners [2,12,19,21,25].

The objective of our study was to investigate molecular epidemiology of HIV-1 transmission events between heterosexual couples.

Material and methods. The study was conducted at the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC), which is the country's referral institution for HIV-related diagnosis, care and treatment. 36 heterosexual HIV-1 positive persons representing 18 epidemiologically linked transmission events were included. Demographic, clinical and laboratory data were collected through medical chart review. Information was obtained on gender, age, transmission category, disease stage, CD4 count and viral load. Treatment naïve patients with viral load >1000 cop/mL and ≥18 years old of age were eligible for the study. The study was approved by institutional review board of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (Tbilisi, Georgia). Informed consent was obtained from each participant. Prior to analysis samples were deidentified and given unique study numbers, epidemiological data were made anonymous.

Genotyping

Plasma samples from all 36 participants were genotyped at the laboratory of Infectious Disease, AIDS and Clinical Immunology Research Center. Viral RNA was extracted from plasma samples using the QIAamp1 Viral RNA kit (QIAGEN, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. HIV-1 sequences were obtained from *pol* region using commercially available FDA approved TruGene HIV-1 Genotyping Kit with OpenGene DNA Sequencing System (Siemens HealthcareDiagnostics, Tarrytown, NY), which enables detection of variants that constitute at least 20% of the population. Quality control of sequences was performed using the genetic fingerprinting tool of the OpenGene software. This software allows comparison of every new sequence to all existing sequences in the software library's database and guarantees that each sequence is unique and no cross-contamination had occurred [10]. Interpretation of genotyping results was performed using software available at Stanford University website (<http://hivdb.stanford.edu/>).

Phylogenetic analysis

The consensus nucleotide sequence obtained from the TruGene HIV-1 genotyping assay, consisting of 918 bp from the *pol* coding region, was utilized for phylogenetic reconstruction. Reference sequences were obtained from the Los Alamos National Laboratory HIV Sequence Database (<http://hiv-web.lanl.gov>). Multiple alignments were created with CLUSTAL W program [24], and then manually refined using BioEdit software version 7.2.5 [11]. Phylogenetic relationships between viral sequences were assessed using Neighbor Joining (NJ) method [22]. NJ tree was built under Kimura two-parameter model with reliability estimated from 1000 bootstrap replicates [16]. Nucleotide distances were calculated by measuring the pairwise distance differences using *p*-distance method. Phylogenetic analyses were conducted using MEGA software version 6.0 [23].

Results and their discussion. Among 36 patients included in the study the median age was 30 year (interquartile range: 28-34). Twelve (67%) males out of 18 were infected through IDU. HIV infection among all women was attributed to heterosexual transmission from their partners. None of 18 women had history of IDU.

Fourteen pairs had subtype A virus, three couples were infected with subtype B and one couple with subtype G viruses (Table).

Table. Characteristics of Study Population

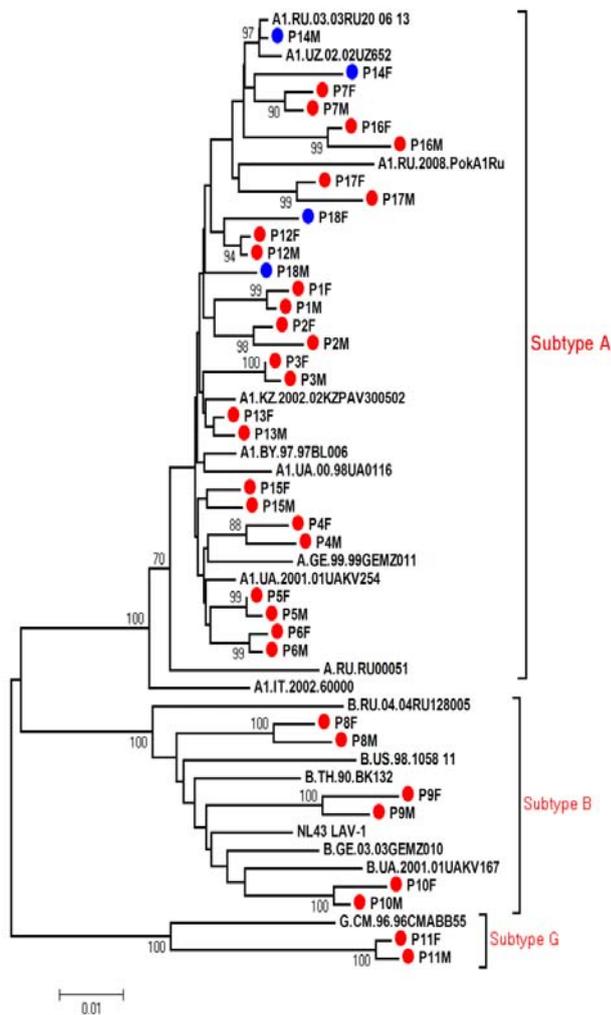
Sample	Gender	Age	Mode of HIV transmission	Year of HIV diagnosis	RT Mutation	PR Mutation	HIV Subtype
P1M	M	30	IDU	2006	A62V	V77I	A
P1F	F	28	HET	2006	A62V	V77I	A
P2M	M	29	HET	2006	-	-	A
M2F	F	25	HET	2006	-	-	A
P3M	M	36	IDU	2007	-	-	A
P3F	F	30	HET	2007	-	-	A
P4M	M	37	HET	2007	-	-	A
P4F	F	34	HET	2007	-	-	A
P5M	M	31	IDU	2007	-	-	A
P5F	F	24	HET	2007	-	-	A
P6M	M	23	HET	2007	A62V	-	A
P6F	F	22	HET	2007	A62V	-	A
P7M	M	44	IDU	2007	-	-	A
P7F	F	44	HET	2007	-	-	A
P8M	M	32	IDU	2007	-	-	B
P8F	F	24	HET	2007	-	-	B
P9M	M	32	IDU	2007	-	-	B
P9F	F	29	HET	2007	-	-	B
P10M	M	29	IDU	2007	-	-	B
P10F	F	27	HET	2007	-	-	B
P11M	M	31	HET	2007	-	-	G
P11F	F	25	HET	2007	-	-	G
P12M	M	28	IDU	2007	-	-	A
P12F	F	26	HET	2007	-	-	A
P13M	M	33	IDU	2007	-	-	A
P13F	F	26	HET	2007	-	-	A
P14M	M	30	HET	2007	A62V	V77I	A
P14F	F	30	HET	2007	A62V	V77I	A
P15M	M	31	IDU	2007	-	-	A
P15F	F	29	HET	2007	-	-	A
P16M	M	47	IDU	2007	A62V	V77I	A
P16F	F	40	HET	2007	A62V	V77I	A
P17M	M	34	HET	2007	A62V	V77I	A
P17F	F	34	HET	2007	A62V	V77I	A
P18M	M	39	IDU	2007	-	-	A
P18F	F	37	HET	2007	-	-	A

Phylogenetic analysis confirmed the existing epidemiological link in 16 pairs with bootstrap values ranging from 88% to 100%. Of these 16 events, viruses from 14 pairs had genetic distance less than 0.015.

The analysis suggests that P14 and P18 pairs may have had different sources of infection despite the existing epidemiologic linkage, likely resulting from nondisclosure of stigmatized behaviors. It should be noted that in P14 pair viruses from both partners had same mutations (A62V and V77I) despite the fact that phylogenetic analysis did not support genetic linkage between the viruses.

As mentioned above all 36 persons were treatment naive. RT mutation A62V was seen in samples from 5 pairs, of them samples from 4 pairs additionally had V77I mutation. All 5 pairs were infected with the subtype A (Fig.).

Our study phylogenetically confirmed epidemiological evidence for transmission linkages in 16 of 18 heterosexual couples studied. This finding also supports national surveillance data indicating increase in the heterosexually acquired infections resulting from epidemic transition from IDUs to their sexual partners. Similar trends have been observed in other Eastern European countries [6], however genetic linkages have been shown only in Georgia [7].



After alignment with reference strains, phylogenetic analyses were conducted using MEGA version 6.0. The neighbor-joining method and Kimura two-parameter model were used for tree construction, with reliability estimated from 1,000 bootstrap replicates. Nodes with bootstrap support over 70% are noted. Branch lengths are proportional to genetic distance according to the scale bar

Fig. Phylogenetic analysis of partial pol sequences from Georgia

Molecular phylogenetics are increasingly used to address important questions related to epidemiology and biology of various pathogens, including HIV [28]. With regards to field of HIV/AIDS, phylogenetics is extensively used in various directions including as an end-point metric in HIV prevention trials [8,15] and as a molecular epidemiological tool for better understanding HIV transmission dynamics [9,20]. In recent years phylogenetics emerged as the most valuable method for more-precise determination of populations contributing to the spread of HIV. This has critical importance for guiding prevention efforts.

Our study shows that women, who are sexual partners of IDUs or other men with high risk heterosexual behaviors, are at increased risk of HIV acquisition. Molecular stud-

ies from China also show increased role of heterosexual transmission is becoming a major risk for HIV outbreaks in general population [2,5]. Available data suggests that the HIV epidemic in Georgia has not spread to general population and remains concentrated around key populations at risk [3]. Recent study on estimating HIV incidence in Georgia showed that IDUs and their sexual partners together contribute to majority of new HIV infections in the country [26]. Presented work confirms that female sexual partners can serve as a bridge between key affected populations and general community, such as heterosexually active adults. Therefore, prevention efforts targeting key populations at risk and their sexual partners need to be expanded to avoid the spread of the infection within specific communities and beyond.

Our study is subject to some limitations, including small sample size that limits generalizability of our findings. Another possible limitation is the use of pol sequences only. For example, the genetic linkage was not confirmed in pair P14 but at the same time virus from both partners carried the same mutations, which makes this case highly suspicious that non-clustering phylogenetic tree could be result of viral evolution. Availability of additional genetic regions could have shed the light in this case. At the same It has been shown that the pol region holds sufficient variation to allow for accurate phylogenetic reconstruction of transmission events [14] and overall our study provides important information for guiding public health action. Molecular analyses represent important tool for investigating HIV transmission pathways and should be considered for studying HIV epidemic dynamics in the country.

REFERENCES

1. Albert J, Wahlberg J, Leitner T, Escanilla D, Uhlen M. Analysis of a rape case by direct sequencing of the human immunodeficiency virus type 1 pol and gag genes. J Virol. 1994; 68:5918-24.
2. Bao L, Vidal N, Fang H, Deng W, Chen S, Guo W, Qin C, Peeters M, Delaporte E, Andrieu JM, Lu W. Molecular tracing of sexual HIV Type 1 transmission in the southwest border of China. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008; 24:733-42.
3. Country Coordinating Mechanism (CCM). Georgia Country report for the Global AIDS Response Progress Reporting, Tbilisi: 2014.
4. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Casol S, Ciccozzi M, Rezza G, Gattinara GC, D'Arrigo R, Amicosante M, Perrin L, Colizzi V, Perno CF. Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. Nature 2006; 444:836-7.
5. Deng W, Fu P, Bao L, Vidal N, He Q, Qin C, Peeters M, Delaporte E, Andrieu J-M, Lu W. Molecular epidemiological tracing of HIV-1 outbreaks in Hainan island of southern China. AIDS 2009; 23:977-985.
6. Des Jarlais DC, Feelemyer JP, Modi SN, Arasteh K, Mathers BM, Degenhardt L, Hagan H. Transitions from

Injection-Drug-Use-Concentrated to Self-Sustaining Heterosexual HIV Epidemics: Patterns in the International Data. *PLoS One* 2012; 7:e31227.

7. Dvali N, Parker MM, Chkhartishvili N, Sharvadze L, Gochitashvili N, Abutidze A, Karchava M, DeHovitz JA, Tsertsvadze T. Characterization of HIV-1 subtypes and drug resistance mutations among individuals infected with HIV in Georgia. *J Med Virol.* 2012; 84:1002-8.

8. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, Wang L, Debes R, Chen YQ, Martens CA, Ricklefs SM, Selig EJ, Porcella SF, Munshaw S, Ray SC, Piwowar-Manning E, McCauley M, Hosseinipour MC, Kumwenda J, Hakim JG, Chariyalertsak S, de Bruyn G, Grinsztejn B, Kumarasamy N, Makhema J, Mayer KH, Pilotto J, Santos BR, Quinn TC, Cohen MS, Hughes JP. Analysis of Genetic Linkage of HIV From Couples Enrolled in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *Journal of Infectious Diseases.* 2011; 204:1918-1926.

9. Grabowski MK, Redd AD. Molecular tools for studying HIV transmission in sexual networks. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2014; 9:126-133.

10. Grant RM, Kuritzkes DR, Johnson VA, Mellors JW, Sullivan JL, Swanstrom R, D'Aquila RT, Van Gorder M, Holodniy M, Lloyd Jr RM, Jr., Reid C, Morgan GF, Winslow DL. Accuracy of the TRUGENE HIV-1 genotyping kit. *J Clin Microbiol.* 2003; 41:1586-93.

11. Hall T. 2013, posting date. BioEdit version 7.2.5. [Online.]

12. Hayman A, Moss T, Simmons G, Arnold C, Holmes EC, Naylor-Adamson L, Hawkswell J, Allen K, Radford J, Nguyen-Van-Tam J, Balfé P. Phylogenetic analysis of multiple heterosexual transmission events involving subtype b of HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:689-95.

13. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, Rogers AS, Brown AJ. Molecular investigation of human immunodeficiency virus (HIV) infection in a patient of an HIV-infected surgeon. *J Infect Dis.* 1993; 167:1411-4.

14. Hue S, Clewley JP, Cane PA, Pillay D. HIV-1 pol gene variation is sufficient for reconstruction of transmissions in the era of antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:719-28.

15. Jennes W, Kyongo JK, Vanhommerig E, Camara M, Coppens S, Seydi M, Mboup S, Heyndrickx L, Kestens L. Molecular Epidemiology of HIV-1 Transmission in a Cohort of HIV-1 Concordant Heterosexual Couples from Dakar, Senegal. *PLoS One* 2012; 7:e37402.

16. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J Mol Evol.* 1980; 16:111-20.

17. Leitner T, Escanilla D, Franzen C, Uhlen M, Albert J. Accurate reconstruction of a known HIV-1 transmission history by phylogenetic tree analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10864-9.

18. Ou CY, Ciesielski CA, Myers G, Bandea CI, Luo CC, Korber BT, Mullins JI, Schochetman G, Berkelman RL, Economou AN, et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science* 1992; 256:1165-71.

19. Pistello M, Del Santo B, Butto S, Bargagna M, Do-

menici R, Bendinelli M. Genetic and phylogenetic analyses of HIV-1 corroborate the transmission link hypothesis. *J Clin Virol.* 2004; 30:11-8.

20. Poon AF, Joy JB, Woods CK, Shurgold S, Colley G, Brumme CJ, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. The impact of clinical, demographic and risk factors on rates of HIV transmission: a population-based phylogenetic analysis in British Columbia, Canada. *J Infect Dis.* 2015; 211:926-35.

21. Robbins KE, Weidle PJ, Brown TM, Saekhou AM, Coles B, Holmberg SD, Folks TM, Kalish ML. Molecular analysis in support of an investigation of a cluster of HIV-1-infected women. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18:1157-61.

22. Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol.* 1987; 4:406-25.

23. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol.* 2013; 30:2725-9.

24. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22:4673-80.

25. Trask SA, Derdeyn CA, Fideli U, Chen Y, Meleth S, Kasolo F, Musonda R, Hunter E, Gao F, Allen S, Hahn BH. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus type 1 transmission in a heterosexual cohort of discordant couples in Zambia. *J Virol.* 2002; 76:397-405.

26. Tsertsvadze T, Chkhartishvili N, Dvali N, Karchava M, Chokoshvili O, Tavadze L, Gamkrelidze A, Zohrabyan L. Estimating HIV incidence in eastern European country of Georgia: 2010-2012. *Int J STD AIDS* 2014; 25:913-20.

27. UNAIDS. 2014. The Gap Report. UNADS.

28. Yang Z, Rannala B. Molecular phylogenetics: principles and practice. *Nature Reviews Genetics.* 2012; 13:303-314.

SUMMARY

MOLECULAR TRACING OF HETEROSEXUAL HIV-1 TRANSMISSION IN GEORGIA

¹Dvali N., ¹Chkhartishvili N., ^{1,2}Sharvadze L.,
¹Karchava M., ^{1,2}Tsertsvadze T.

¹*Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center;* ²*Javakishvili Tbilisi State University, Georgia*

HIV epidemic in Georgia has entered a new phase with number of heterosexually acquired infections rising each year. Epidemiological data indicates that this switch in epidemic trends is largely due to HIV positive male IDUs transmitting the virus to their female sexual partners. However, no genetic studies confirming linkage between IDUs and their sex partners were done in Georgia before.

The objective of our study was to investigate molecular epidemiology of HIV-1 transmission events between heterosexual couples.

Viral genotypes were obtained from plasma specimens of 36 heterosexual HIV-1 positive antiretroviral treatment (ART) naive persons representing 18 epidemiologically linked transmission events were genotyped and phylogenetic analyses were done on HIV pol sequences.

HIV infection among all women was attributed to heterosexual transmission from their partners. None of 18 women had history of IDU. Fourteen pairs had subtype A virus, three - subtype B and one - subtype G viruses. Phylogenetic analysis confirmed the existing epidemiological link in 16 pairs with bootstrap values ranging from 88% to 100%. Of these 16 events, viruses from 14 pairs had genetic distance less than 0.015. Mutation A62V was seen in samples from 5 pairs, of them samples from 4 pairs additionally had V77I mutation. All 5 pairs were infected with the subtype A virus.

Women, who are sexual partners of IDUs or other men with high risk heterosexual behaviors, are at increased risk of HIV acquisition. HIV epidemic in Georgia has not spread to general population and remains concentrated around key populations at risk. Our work confirms that female sexual partners can serve as a bridge between key affected populations and general community, such as heterosexually active adults. Therefore, prevention efforts targeting key populations at risk and their sexual partners need to be expanded to avoid the spread of the infection within specific communities and beyond.

Keywords: HIV epidemic, heterosexual infections, molecular epidemiology of HIV-1 transmission, heterosexual couples, Georgia.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕТЕРОСЕСУАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ-1 В ГРУЗИИ

¹Двали Н.О., ¹Чхარტიшвили Н.И., ^{1,2}Шарвадзе Л.Г., ¹Карчава М.К., ^{1,2}Церцвадзе Т.Н.

¹Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Эпидемия ВИЧ инфекции в Грузии вступила в новую фазу с нарастанием числа новых случаев гетеросексуальной передачи инфекции. Эпидемиологические данные указывают, что это, в основном, является результатом передачи вируса от ВИЧ позитивных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) мужского пола к сексуальным партнерам женского пола. Однако,

генетические исследования подтверждающие связь между ПИН и их сексуальными партнерами до этого не проводились.

Целью данного исследования явилось изучение молекулярной эпидемиологии случаев передачи ВИЧ-1 между гетеросексуальными парами.

Генетический материал ВИЧ-1 был выделен из образцов плазмы от 36 ВИЧ-1 позитивных гетеросексуалов, представляющих 18 эпидемиологически связанных случаев передачи, *pol* участки ВИЧ-1 были проанализированы методом филогенетического анализа.

Все женщины были инфицированы гетеросексуальным путем. Ни одна из них не употребляла инъекционные наркотики. 14 пар были инфицированы субтипом А, трое - субтипом В и одна - субтипом G. Филогенетический анализ подтвердил эпидемиологические связи в 16 парах с бутстреп (bootstrap) значениями от 88 до 100%. Из этих 16 пар в 14 случаях генетические дистанции были <0.015. Мутация A62V была обнаружена в 5 парах, из них в 4 случаях дополнительно была выявлена мутация V77I. Все эти 5 пар были инфицированы субтипом А.

Женщины, которые являются сексуальными партнерами ПИН или мужчин, вовлеченных в гетеросексуальные отношения высокого риска, находятся под повышенным риском инфицирования. Эпидемия ВИЧ в Грузии по сей день еще не распространилась на рамки групп высокого риска. Проведенная работа подтверждает, что сексуальные партнеры женского пола могут являться связующим звеном между группами риска и общей популяцией, в частности, гетеросексуально активной частью взрослого населения. Поэтому, необходимо расширить превентивные программы, охватывающие популяции риска и их сексуальных партнеров, с целью предотвращения распространения инфекции в общинах и за их пределами.

რეზიუმე

საქართველოში აივ-1-ის სქესობრივი გზით გადაცემის მოლეკულური კვლევა

¹ნ. დვალი, ¹ნ. ჩხარტიშვილი, ^{1,2}ლ. შარვაძე, ¹მ. კარჩავა, ^{1,2}თ. ცერცვაძე

¹ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

საქართველოში აივ-ის ეპიდემია შევიდა განვითარების ახალ ფაზაში, რაც იმაში მდგომარეობს, რომ ყოველწლიურად იზრდება ვირუსის ჰეტე-

როსექსუალური გზით გადაცემის შემთხვევები. ეპიდემიოლოგიური მონაცემები აჩვენებს, რომ ასეთი ცვლილება ძირითადად გამოწვეულია აივ-დადებითი მამრობითი სქესის ნარკოტიკების ინტრავენური მომხმარებლებისგან ვირუსის გადაცემით მათ სქესობრივ პარტნიორ ქალებზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰეტეროსექსუალურ წყვილებში აივ-1-ის გადაცემის შემთხვევების მოლეკულური ეპიდემიოლოგიის შესწავლა.

ჩატარდა 36 ჰეტეროსექსუალი აივ-1 დადებითი არანამკურნალები პაციენტის (18 ეპიდემიოლოგიურად დაკავშირებული წყვილის) პლაზმის სინჯიდან გამოყოფილი აივ-1-ის გენოტიპირება და აივ-ის *pol* რეგიონის ფილოგენეტიკური ანალიზი.

კვლევაში მონაწილე ყველა ქალი ინფიცირებული იყო ჰეტეროსექსუალური გზით ნარკოტიკების მომხმარებელი სქესობრივი პარტნიორისგან. არც ერთი ქალი 18-დან არ იყო ნარკოტიკების მომხმარებელი. 14 წყვილი ინფიცირებული იყო ვირუსის A სუბტიპით, სამი – B სუბტიპით, ერთი – C სუბტიპით. არსებული ეპიდემიოლოგიური კავშირი

ფილოგენეტიკური ანალიზით დადასტურდა 16 წყვილში (bootstrap value 88-100%). ამ 16 წყვილიდან 14-ში გენეტიკური მანძილი იყო 0.015-ზე ნაკლები. მუტაცია A62V აღმოჩნდა 5 წყვილში, აქედან 4 წყვილის შემთხვევაში დამატებით გამოვლინდა V77I მუტაცია. ხუთივე წყვილი ინფიცირებული იყო ვირუსის A სუბტიპით.

ნარკოტიკების ინტრავენური მომხმარებლების ან სხვა მაღალი რისკის ქცევის მამაკაცების სქესობრივი პარტნიორი-ქალები იმყოფებიან აივ-ინფექციის მომატებული რისკის ქვეშ. საქართველოში აივ-1-ის ეპიდემია კონცენტრირებული რჩება მაღალი რისკის პოპულაციებში და არ არის გავრცელებული საზოგადო მოსახლეობაში. ჩატარებული კვლევა ადასტურებს, რომ ქალის სქესობრივი პარტნიორები შეიძლება ასრულებდნენ შემაერთებელი ხიდის როლს ინფექციის გადაცემაში მაღალი რისკის პოპულაციიდან ზოგად მოსახლეობაზე. ინფექციის გავრცელების პრევენციისათვის აუცილებელია მაღალი რისკის პოპულაციებზე და მათ სქესობრივ პარტნიორებზე მიმართული პროფილაქტიკური ღონისძიებების გაძლიერება.

THE CAUSES AND SYMPTOMS OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN (REVIEW)

Khundadze M., Mkhaidze R., Geladze N., Bakhtadze S., Khachapuridze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Child Neurology, Department of Neuroscience, Georgia

Somatoform disorders (SFD) are a complex symptom, and often confuse the physicians with their medically unexplained symptoms. Somatoform disorders might have series of somatic complains, which stays undistinguished by the physicians.

In 2010 the scholars revised the classification of somatoform disorders to advance its rationality for the international classification of disease – DSM-V and ICD-11. This article compares the rationality and clinical effectiveness of current and new diagnostic suggestions of somatoform disorders that focus on medically unexplained somatic symptoms. The research based on systematic review of literature reached from Medline, PsycInfo, and Cochrane databases. This work includes review papers and original articles on the somatoform classification, subtypes of the diagnoses validity, or single diagnostic principles. From all diagnostic disorder only complex somatic symptom disorder and the Conceptual Issues in Somatoform and similar disorders (CISSD) replicate all scopes of current bio psychosocial

models of somatization (construct validity) and specific to somatization symptoms - psychological and behavioral symptoms (descriptive validity). Predictive validity has not yet been investigated. The multiple symptoms, the lifetime symptom report, and complex symptom pattern reduce clinical utility. All current and new diagnostic findings suggest that complex somatic symptom disorder and the CISSD classification seems to have benefits concerning validity and clinical utility. The combination of psychological and behavioral norms could improve concept and descriptive validity, and distinguish the prospective relevant treatment. The integrative approach of both somatic and psychological symptom severity could also advance predictive validity and clinical utility [1].

Multiple somatoform symptoms as depression and somatization often overlap. For this purpose the study classified some patients with somatoform symptoms followed with depressive disorders. The study aimed to examine whether psychobiological examinations approve the overlap of

somatization and depression, or whether psychobiological examinations differentiate these conditions. The research was conducted by psychobiological examinations of patients with depression and/ or somatization syndromes. There were investigated heritability, polymorphisms, immune activation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity (HPA), serotonergic pathways, monoamino acids, and fatty acid concentrations. The results show that many psychobiological conditions are different in depression and somatization. Somatoform disorders like sickness and pain are linked to immunological activation. Genetic factors play also role in somatic complains [11]. The other study [13] determined to investigate whether familial risk factors play a role in development of somatoform disorders in children and adolescents; namely the study focused to investigate functional abdominal pain and somatoform disorders. The research based on systematic review of twenty-three articles. The findings indicate that familial risk factors relate to the development of somatoform disorders in children and adolescents. There were identified the following familial risk factors: somatization of parents, organic disease of a significant other, psychopathology of close family members, dysfunctional family circumstances, traumatic incidents in childhood and poor parenting. Many presumed familial risk factors interrelated with other psychiatric child conditions and are mostly generic. Children and adolescents often develop poor mental and physical health because of violent family conflicts, receiving bad support and being ignored by their parents.

The aim of the study is to test the hypothesis whether the causes of somatoform disorders rely on psychological factors, stress factors caused from social environment: within family or outside.

The study based on a review of eighteen relevant articles.

This study analyses the hypothesis that the somatoform disorders (SFD) are associated with psychological problems such as anxiety/depression; as well the social factors play the crucial role such as family conflicts or other relationships outside family; predictor's of SFD might be genetic factors, and existing organic illness.

The understanding of what causes persistent MUS will improve the professionals' knowledge of these symptoms, and will help to identify the patients with a high risk of chronic sequence. The study investigates medically unexplained symptoms (MUS), somatoform disorders, hypochondriasis, and related factors. The study based on research articles from Medline, PsycInfo, CINAHL, and Embase. The study systematically reviewed prospective studies on patients with MUS, somatoform disorders, and hypochondriasis. The study investigated somatization disorder, MUS, and hypochondriasis together as they have much in common. The analysis excluded single-symptom unexplained disorder or distinctive functional somatic syndromes. For

the interpretation of results the study used a best-evidence synthesis. About 50% to 75% of the patients with MUS improve, whereas 10% to 30% of patients with MUS worsen. The patients with hypochondriasis show the recovery level between 30% and 50%. The somatic symptoms cause the MUS and hypochondriasis; the severity of the condition influences the prognosis. Anxiety and depression do not predict hypochondriasis. There is no sufficient empirical evidence to identify prognostic causes in patients with MUS, however, it is indicated that a more serious condition at baseline has a worse result. Evidence on gender was not remarkable. The study did not find the indication associating psychiatric comorbidity with personality traits on the course of MUS, somatization, and hypochondriasis [6].

The dual process theory suggests that both explicit and implicit cognitive processes play a key role in the development and continuance of somatoform disorders (SFDs). The patients with SFDs have a well-established implicit illness associated self-concept, which is correlated to the experience of medically unexplained symptoms. This study aimed to investigate the relation between subjective implicit relations and symptoms in SFD patients by experimentally adjusting the implicit illness associated self-concept. In study participated twenty-nine patients with SFD; they have fulfilled an implicit association test (IAT) for measuring the implicit illness related self-perception. After two weeks the participants undertook an evaluative conditioning task to adjust the implicit self-perception. After this process the patients experienced a change toward a recovering implicit self-concept what was apparent from the following IAT. The patients experienced a decrease in symptom severity and alterations in health and body related perceptions; what was revealed from questionnaires after thirteen days of training. The results imply that a subjective implicit self-concept could be appropriate for patients with SFDs; the cognitive behavior treatments for SFDs might be effective if targeting implicit cognitive process directly [12]. Preceding study indicated that patients with SFDs have apparent illness-related self-concept and it is related with the experience of medically unexplained symptoms. The study investigated whether implicit aspects of illness related self concepts in patients with SFDs could be improved towards health-related self-concept and whether this change would have a positive influence on somatic symptom distress. The findings reveal that it is possible to improve implicit associations through evaluative training. After the training the patients with SFDs showed improved in the implicit assessed self-concept. After two weeks of training the patients displayed decreased somatic symptom distress and indicated an improvement in their explicit dysfunctional health and corporal cognitions. The main finding from this study is that cognitive predispositions such as the implicit self-concept could be associated with the development of SFDs.

The possibility of high somatic symptom count is indistinct; as well it is indistinct whether somatic symptoms are a prediction of health problems. The study was conducted

in North West England on randomly selected 1443 participants; these participants completed questionnaire to distinguish the series of somatic symptoms, health condition and risk factors. The study used ANCOVAR and multiple regressions for the data analysis whether baseline SSI predicted health status to identify medically unexplained symptoms. This research supports a bio psychosocial method to somatic indicators, and not the dualistic method. The negatively influence have childhood psychological abuses, less than 12 years of education, separated/divorced, and widowed individuals, and general medical illness, anxiety/depression. Psychiatric disorders are interrelated to somatic symptoms. The somatic symptom predicts health status. This case apparently indicates that social factors are major stressors that have long-term negative impact on individuals [1]. The objective of the other study [5] is to investigate clinical profile, socio-demographic qualities, psychosocial stressors, and consequence of somatoform syndromes. The scholars examined children up to the age of 18 with unexplained somatic symptoms during the 6-month period. The scholars examined patients and excluded organic causes. The patients were diagnosed using DSM-IV-TR criteria. The study revealed that among participants forty-five children have somatoform syndromes. Conversion disorder was the most frequent with 48.9% followed by other somatoform syndromes with 26.7%. The frequently occurring symptoms were pseudo seizures and fainting attacks in conversion syndrome; abdominal pain and general body pain on somatoform syndromes. Urban children were more affected than rural children, with 25% and 20%, respectively. In 71,1% patients the study distinguished stress causes as fear of school or exams. The study concluded that children's referral on an early stage to mental health professionals helps to recognize easier somatoform disorder and avoid unwelcomed complications.

The further findings [14] as well agree that traumatic experiences in pediatric and young adult patients cause somatoform disorders. This article as well investigated the demographic, diagnostic, and psychosocial differences between those with and without traumatic pasts. The study examined patients by psychiatric consultation aged from 3 to 29 years. The study collected information on demographics, medical history, current physical symptoms, psychiatric record, trauma record, coping types, family psychiatric and medical background, peer and family relationships. From 180 patients the mean age was 15.1 years; the most patients were girls with 75% and white with 71.7%. In 51.4% patients somatoform diagnosis was pain, conversion disorders showed 28.9% of patients. The degree of trauma was comparable to national norms, with 29.7%. Traumatic past did not associated with age, sex, social income, duration of hospitalization, and kind of somatoform syndromes. Patients with traumatic past had remarkably higher psychiatric illnesses, 76% vs. 50.8%, previous psychiatric care with 81.1% vs. 59.1%, parent mental disorder, 69.8% vs. 38.6%, and family conflict 52.8% vs. 37%, patients requiring urgent psychiatric hospitalization were 18.9%

vs. 6.3%. The degree of trauma in pediatric and young adult patients with somatoform disorders was analogue to general standards. Patients with traumatic background had distinctive psychiatric and psychosocial records. This study emphasizes that trauma does not predict the development of a somatoform syndrome; however, the differentiation of trauma is essential. Patients with somatoform syndromes and traumatic past show distinctive features that require evaluation and treatment adjustment.

These causes develop somatic disorders, which are presented with a series of somatic symptoms, the patients could refer to nearly any organic pain, however, and headache could be distinguished as one of the common complains in patients with somatic disorder. There were investigated [8] the occurrence and character of psychiatric complications in vertiginous children. The scholars examined 119 children because of vertigo in the clinic of Helsinki University Hospital. Among them nine children had merely psychogenic vertigo; the core psychiatric diagnosis was depression. The frequency of somatoform maladies was 2.5%. Psychogenic vertigo usually characterized with regular or persistent dizziness and headaches; the main cause of that was absence from school and relationship problems at school or at home. The study suggests to always considering somatization, while dealing with vertiginous children; they also suggest eliminating the possibility of the illness and referring the patients to psychiatric consultation. The dominance of somatoform disorders in children is challenging to study because there are no suitable diagnostic measures. The study indicated the frequency of somatoform disorders followed with two conversion complaints and one psychogenic headache; the other psychogenic causes were depression, panic disorder, and obsessive compulsory disorder. The most severe cases of somatization with unknown somatic syndromes without any organic cause are seldom but may be grounded on depression or anxiety.

Somatoform disorders are often the core reason to refer to medical professional and having a series of medical examinations. This study aimed to distinguish how common is somatoform disorders in form of headaches in children and adolescents that were neurologically diagnosed. In study participated 276 children among them 27 children were diagnosed with headaches. The study concludes that professionals should not omit somatoform headaches in the differential diagnosis of headaches; the medical professionals identify neurological diagnoses to every 10 patient in developmental age with headaches showing signs of somatoform disorder. The female patients were more often affected than males; in the study group the majority of patients were between 15 and 17 years old. The thirty percent of patients with somatoform and conversion syndromes experienced vertigo, joint and limb discomforts, stomach discomforts, hear palpitations, back discomforts, and chest pains [17].

Medically unexplained physical concerns are common in children and teen-agers in both clinical and communal patterns. The research aimed to explore the frequency of somatic symptoms; in the study participated 162 Italian children and teen-agers from the Division of Child Neurology and Psychiatry with emotional and/or behavioral disorders. The study diagnosed patients using DSM-IV assessment, and a structured interview (DICA-R). The measuring variable was age, gender, and psychiatric status. The gender sample distinguished 96 males and 66 females; the age sample distinguished 70 children younger and 92 teen-agers older than 12 years. The dominant psychiatric diagnosis among patients was anxiety, depression, depression/anxiety, and other. The diagnostic structured interviews (DICA-R) revealed unexplained somatic symptoms in the patients, with 69.2%. The most common somatic complain was headache, with 50.6%. Among younger children abdominal complains was more common than in teenagers. There were found no gender distinction in somatic complains. The patients with anxiety, depression, and comorbid anxiety-depression did not indicate more frequent somatic symptoms. The primary care physicians, pediatricians, and child psychiatrists in cooperation have to diagnose patients at an early stage, prescribe treatment timely, and avoid harmful social and school consequences [10]. The findings indicate that somatic disorders often occur in children and teen-agers with emotional and/or behavioral disorders and with poor pediatric work-up.

The study [13] aimed to assess the appropriateness of the complex somatic symptom disorder suggested by the DSM-V somatic symptom disorders workgroups, in classifying children and adolescents suffering from medically unexplained symptoms. The research based on review of psychological, psychiatric, and pediatric literature. The article assessed whether children and adolescents suffer from somatoform disorders (SD) according to DSM-IV-TR (prevalence, developmental course, comorbidity, risk factors, and impact on daily functioning. The principles of the complex somatic symptom disorder was defined and discussed according to its appropriateness in classifying children and adolescents. The study compared the suitability of the DSM-IV-TR norms of SDs and the norms of the complex somatic symptom disorder. The data illustrate that the DSM-IV-TR standards are incorrect for classifying most children and adolescents suffering from somatoform symptoms. The standards for complex somatic symptom disorder are more applicable. The study recommends including two additional parameters: 'parental excessive concern and preoccupation with the child's symptoms' and 'high parental health anxieties'. The definition of complex somatic symptom disorder is more adjusted to the special situation of children and adolescents than the DSM-IV-TR standards.

It could be argued, that children and adults with somatic disorders have same somatic complains, however, they might differ in frequency.

The study [16] examined the relationship of somatoform syndromes with eating disorders. In study participated 131 women with DSM-IV diagnoses of anorexia or bulimia and 75 women who had no eating disorders. Each participant completed measures of psychological and somatoform disorders, and measures of bulimic behavior. The bulimic attitude was assessed during the clinical interview. The women who had the disorders followed with bulimia had more acute form of disorders than anorexic women. The disorders were: bulimia nervosa or anorexia nervosa. Somatoform disorders associated with the bulimic behavior: excessive exercise, laxative abuse, diet pill abuse, and diuretic abuse; followed with bulimic eating. The assessment of somatoform disorder will help to formulate treatment of patients suffering from bulimia. The study [7] aimed to investigate the frequency of somatic disorders and medically unexplained symptoms (MUS) in elder people, and to compare the findings between middle-aged and younger age groups. The study is based on systematic review of the published literature from 1966 and beyond taken from the PubMed and EMBASE literature. The study reviewed 8 articles presenting cases of somatoform disorders or MUS in the middle-aged (50-65 years) or older age (65 years) group. The frequency of somatoform disorder in general is presented with 11-21% in younger, 10-20% in the middle-aged, and 1.5-13% in older age groups. The frequency of MUS indicate wider varieties, correspondingly 1.6-70%, 2.4-87%, and 4.6-18%, in the younger, middle, and older age groups; such variety of the results could explained by the use of different tools, and poor definition of MUS. Because of the gap in the classification of MUS, the frequency rates of somatoform symptoms do not meet the DSM-IV standards are hard to understand, and the clinical consequence of subsyndromal somatoform disorders are undefined. The findings show that somatoform disorders and MUS are frequent in elder people; however these symptoms decline after 65. The other systematic research is required to distinguish the age-related decline of these symptoms. The somatoform disorders and MUS are common in older populations, although the dominance rates are lower than in younger age groups.

This research [2] investigated hypochondriasis and other somatoform disorders (SFD). The patients with SFD tend to refer to their symptoms as organic dysfunction or disease, however new studies question this notion. There is no systematic evidence on whether patients with SFD mainly refer to somatic attributions, despite inclinations to include somatic attributions as criteria of somatic symptom disorder (SFD) in the forthcoming *diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. This study based on systematic review of quantitative studies, which evaluates the descriptive and predictive validity of somatic attributions in SFD. The study focused choosing the literature describing the patients who met the DSM-IV criteria for SED. The study results show the significant overlap between somatic and psychological designations.

Designation style may alter between SFD patients with and without comorbidity. A somatic attribution style does not regard as a positive criterion in SSD. There is a necessity for further research on casual illness perceptions in the complete scale of medically unexplained symptoms.

Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) mean that these are nonphysiologic non-epileptic events and are preferred rather than the terms pseudoseizures, psychogenic seizures, and hysterical attacks.

The true frequency of PNES in childhood is not definitively known. A compilation of diagnosis encountered in reports from large pediatric epilepsy-monitoring units identifies PNES in 12-21% of cognitively normal referred subjects who are definitively diagnosed after EEG recording the events in 8%. The prevalence figures us somewhat lower when subjects are cognitively impaired, approximating 4.7%.

The diagnosis of PNES on clinical grounds and history alone in most instances is difficult. Often the initial intervention for a suspected seizure begins at the subject's home by virtue of emergency medical personnel or within the confines of the emergency department. Initial description may be provided by distraught family members or available only through second hand written descriptions of limited detail. Even with direct observation, occasionally the event can be sophisticated enough to be persuasive for true epileptic seizures in the absence of concurrent video-EEG monitoring.

The clinical manifestation of PNES can resemble the semiology of virtually any epileptic type seizures. Published pediatric series offer clinical descriptions that divide more frequently into varying types of motor manifestations than no motor behaviors. The duration of the PNES events were quite variable from mere seconds, particularly in regard to head drops, staring, and eye-rolling behaviors, to as long as 35 minutes for "generalized" convulsive type motor movements.

Subjects commonly will announce the beginning of an event as they begin to perceive aura symptoms of tingling, numbness, or lightheadedness. Prolonged PNES events or "psychogenic status epilepticus" have been infrequently reported in the pediatric age group. However some series of PNES cohorts note that the maximum duration of the events exceed 10 minutes.

Unfortunately an accurate history of the actual observed events may contain any attribute of true epileptic seizures. There are no specific prodrome, ictal or postictal characteristics that are diagnostic. A combination of clinical characteristics will be sufficiently suggestive to allow a presumptive identification of PNES; however the use of ancillary diagnostic procedures will be additionally helpful; The post-ictal measurement of an increased prolactin

level has been utilized to distinguish epileptic seizures from PNES.

Although the gold standard of PNES diagnosis is the recording of a typical event with concurrent video-telemetry, the specificity of the EEG findings is not always definitive.

Psychotherapeutic evaluation and interventions can have success in resolving the problems contributing to PNES. Psychiatric interventions are paramount to effective intervention and good outcome. The PNES may serve the patient as a defense mechanism against personal insecurities and anxiety. Cognitive behavioral therapy and appropriate psychopharmacologic medication for anxiety, depression and other coexistent psychopathology needs to be managed by appropriate mental and health professionals [4].

The symptoms of somatoform disorders vary in their nature and frequency; however, all of them could be classified as medically unexplained symptoms, and has psychological causes. The study showed that the individuals that are mentally unstable often develop somatoform disorders; psychological symptoms may cause disease development such as somatic disorders.

The findings indicate that somatic symptoms are predictor of disability. Psychological symptoms may predict disease development and treatment result [15].

The patients with somatoform disorders distinguish the series of physical complains, that are medically unexplained.

The complains are following: dizziness, joint and limb pains, stomach pains, hear palpitations, back pains and chest pains [17]. The symptoms without known somatic disease are somatoform, however, this should be regarded with great precaution, and clinical examination needed to exclude possible illness [8].

The study revealed the main causes of somatoform disorders.

The participants of the study related to psychiatric disorders plus physical illness were in risk factors [1]. The analysis showed two new findings: firstly, the results revealed that in risk factors is childhood psychological abuse, less than 12 years of education, separated, divorced, and widowed persons, and general medical illness, anxiety/depression. There are distinguished risk factors of psychiatric disorders that are all related to somatic symptoms. The second finding was that a persistent somatic symptom was a predictor of health status [1]. Genetic factors play also role in somatic complains. Certain results illustrate that psychobiological conditions of depression and somatization partially overlap, however the results as well show the differences of psychobiological aspects on depression and somatization [11].

There are certain suggestions on treatment from literature; however, the other further study is needed to distinguish the treatment of somatoform disorders.

The additional study [9] examined and compared the physical and psychosocial implementation of adolescents with chronic fatigue syndrome (CFS) or somatoform disorders who were under medical control over a 12-month period. In study participated fifty adolescents from the Complex Adolescent Clinic at the Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia. The adolescents and their parents fulfilled the Child Health Questionnaire on physical and psychosocial performance. The analysis tested whether the diagnosis correlated to the treatment. After the treatment prescription the medical personal assessed the patients after 4 month and 12 month. Juveniles with both CFS and somatoform disorders showed improvement in physical psychological performance after the 4 month of treatment, continued 12 month. CFS was related to poor physical performance and tendency towards a lengthier illness period compared with somatoform disorders. Improvement in teenage physical and psychosocial performance over time implies that multidisciplinary treatment approach might be successful for diverse medico-psychosocial performances, regardless of diagnosis.

The poor parent physical performance developed CFS in adolescent over time compared with juvenile with a somatoform disorder diagnoses. The adolescents with CFS diagnosis required longer treatment than those with somatoform disorders. Multi modal therapeutic approach was successful; the adolescents demonstrated remarkable improvement in physical and psychosocial functioning over time. The illness could be explained through both medical and psychological approach.

The aim of the next study [3] is to establish a standard for prevention, diagnosis, and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS) and somatoform disorder (SD). There were conducted the Dutch multidisciplinary guideline for medically unexplained symptoms (MUPS) and somatoform disorder (SD), published in 2011. The multidisciplinary guideline distinguished the theoretical approach for the guideline. The systematic literature review followed by seminars with the multidisciplinary working group trying to answer the following questions: a) how the MUPS and SD could be prevented? B) How MUPS could be diagnosed? C) What treatments of MUPS are possible? Which types of treatment are most effective for which patient? In the guideline MUPS are defined as a group of symptoms that have many common aspects and are best approached by unique, generic approach: a) there is insufficient research for preventive measures and the patient-doctor relationship in MUPS and SD. B) To determine the diagnosis of MUPS or SD the medical practitioners should follow somatic-psychosocial diagnostic plan. C) For the approach of MUS and SD the study

acknowledged Cognitive Behavioral Treatment (CBT) for treatment of depressive and anxiety disorder; as well is required psychiatric consultation with a consultation letter to general practitioners (GPs) and step-by-step care. In order to apply the best treatment the patients were classified: a) low risk patients could be treated by the GP. Moderate risk patients suffering from comorbidity could be treated by the GP too, but need case management and psychiatric consultation. High-risk patients often have long SD history; for this group specialist mental health treatment is required. The Dutch Multidisciplinary guideline for MUPS and SD suggests disease- management, offering stepped care and case management by the GP, followed with psychiatric consultation with a consultation letter, and mental health in patients' treatment for severe cases.

REFERENCES

1. Creed F.H., Davies I., Jackson J., Littlewood A., Chew-Graham C., Tomenson B., Macfarlane G., Barsky A., Katon W., Mcbeth J. The epidemiology of multiple somatic symptoms. *Journal of psychosomatic research* 2012; 72: 311-317.
2. Douzenis A., Seretis D. Descriptive and predictive validity of somatic attributions in patients with somatoform disorders: a systematic review of quantitative research. *Journal of psychosomatic research* 2013; 72: 199-210.
3. Feltz-Cornelis van der, C.M., Hoedeman R., Keuter E.J. W., Swinkels J.A. Presentation of the multidisciplinary guideline medically unexplained physical symptoms (MUPS) and somatoform disorders in the Netherlands: disease management according to risk profiles. *Journal of psychosomatic research* 2012; 72: 168-169.
4. Francis DiMario. *Non epileptic childhood paroxysmal disorders*. Oxford University press: 2009; 177-188.
5. Gupta V., Singh A., Upadhyay S., Bhatia B. Clinical profile of somatoform disorders. *Indian J Pediatr*. 2011; 78: 283-286.
6. Hartman T.C., Borghuis M.S., Lucassen P.L.B.J., van de Laar F.A., Speckens A.E., van Weel C. Medically unexplained symptoms, somatization disorder and hypochondriasis: course and prognosis. A systematic review. *Journal of psychosomatic research* 2009; 66: 363-377.
7. Hilderink P.H., Collard R., Rosmalen R.C., Voshaar O. Prevalence of somatoform disorders and medically unexplained symptoms in old age populations in comparison with younger age groups: a systematic review. *Ageing research reviews* 2013; 12: 151-156.
8. Ketola S., Niemensivu R., Henttonen A., Appelberg B., Kentala E. Somatoform disorders in vertiginous children and adolescents. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2009; 73: 933-936.
9. Klineberg A.R., Bibby H., Bennett D., Steinbeck K., Towns S. Adolescent chronic fatigue syndrome and somatoform disorders: A prospective clinical study. *Journal of pediatrics and child health* 2014; 50: 775-781.
10. Masi G., Favilla L., Millepiedi S., Mucci M. Somatic

- symptoms in children and adolescents referred for emotional and behavioural disorders. *Psychiatry* 2000; 63(2): 140-149.
11. Reif W., Henings A., Riemer S., Euteneuer F. Psychobiological differences between depression and somatization. *Journal of psychosomatic research* 2010; 68: 495-502.
12. Riebel K., Egloff B., Witthoef M. Modifying the implicit illness-related self-concept in patients with somatoform disorders may reduce somatic symptoms. *International society of behavioral medicine* 2013; 21: 861-868.
13. Schulte I.E., Peterman F. Familial risk factors for the development of somatoform symptoms and disorders in children and adolescents: a systematic review. *Child psychiatry Hum Dev* 2011; 42: 569-583.
14. Thomson K., Randall E., Ibeziako P., Bujoreanu S. Somatoform disorders and trauma in medically-admitted children, adolescents, and young adults: prevalence rates and psychosocial characteristics. *Psychosomatics* 2014; 55(6): 630-639.
15. Voigt K., Nagel A., Meyer B., Langs G., Braukhaus C., Loewe B. Towards positive diagnostic criteria: a systematic review of somatoform disorder and suggestions for future classification. *Journal of psychosomatic research* 2010; 68: 403-414.
16. Waller G., Babbs M., Wright F., Potteron C., Meyer C., Leung N. Somatoform dissociation in eating-disordered patients. *Behavior research and therapy* 2003; 41: 619-627.
17. Widera E.E., Kazek B., Szwed-Bialozyt B., Kopyta I., Koztorz, A. Headaches as somatoform disorders in children and adolescents. *Mental Illness* 2012; 4:e9: 35-37.

SUMMARY

THE CAUSES AND SYMPTOMS OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN (REVIEW)

Khundadze M., Mkheidze R., Geladze N., Bakhtadze S., Khachapuridze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Child Neurology, Department of Neuroscience, Georgia

The causes of somatoform disorders in children and adolescents and clinical description of various syndromes like hypochondric impairment, non epileptic paroxysmal disorders, chronic fatigue syndrome, trauma and headache are presented in this review. The modern epidemiological evidences of mentioned conditions are also considered which indicate on progressive increase of these diseases for recent 20 years.

We have also discussed the standardized methods of prevention, differential diagnosis and treatment of somatoform diseases.

Keywords: Somatoform disorders, psychological factors, medically unexplained symptoms.

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ И СИМПТОМЫ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР)

Хундадзе М.С., Мхендзе Р.С., Геладзе Н.М., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии, Грузия

Представлен обзор ретроспективной и текущей научной информации по вопросу причин и симптомов соматоформных расстройств детского возраста. В обзоре рассмотрены причины соматоформных расстройств детского и подросткового возраста и представлены клинические описания ипохондрических расстройств, неэпилептических пароксизмальных нарушений, синдрома хронической усталости, травмы, головной боли.

Обсуждаются современные эпидемиологические данные наиболее распространенных соматоформных расстройств, свидетельствующие о тенденции их роста за последние 2 десятилетия. Представлены стандартизированные методы профилактики, дифференциальной диагностики и лечения данных расстройств.

რეზიუმე

ბავშვთა ასაკის სომატოფორმული დარღვევების მიზეზები და სიმპტომები (მიმოხილვა)

მ. ხუნდაძე, რ. მხეიძე, ნ. გელაძე, ს. ბახტაძე, ნ. ხაჭაპურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

განხილულია ბავშვთა და მოზარდთა ასაკის სომატოფორმული დარღვევების მიზეზები; მოცემულია სხვადასხვა კლინიკური სინდრომის აღწერილობა: იპოქონდრიული დარღვევები, არაეპილეფსიური პაროქსიზმები, ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი, ტრავმა, თავის ტკივილი. წარმოდგენილია ყველაზე მეტად გავრცელებული სომატოფორმული დარღვევების თანამედროვე ეპიდემიოლოგიური მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს მათი ზრდის ტენდენციაზე უკანასკნელი ათი წლის მანძილზე. ავტორების მიერ მოწოდებულია ამ დარღვევების პრევენციის, დიფერენციული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე სტანდარტიზებული მეთოდები.

THE IMPORTANCE OF EDUCATING PEDIATRICIANS ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS: A TERTIARY HOSPITAL EXPERIENCE

^{1,2}Adeli M., ^{2,3}Hendaus M., ³Imam L., ^{2,3}Alhammadi A.

¹Department of Pediatrics, Section of Allergy & Immunology, Hamad Medical Corporation,
Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar; ²Weil-Cornell Medical College, Qatar;

³Department of Pediatrics, Section of Academic General Pediatrics, Hamad Medical Corporation,
Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are several genetic disorders that alter the essential components of the immune system leading to errors in differentiation, function or both of these components [15]. There are more than 200 reported different PID diseases with more than 140 identified gene mutations [13], affecting almost six million individuals globally, but only 27,000-60,000 have being diagnosed [5].

The prevalence of PID in Europe and in the United States and in Europe is approximately 1 per 20 000 and 10 000, respectively [13,16].

The population in the Middle Eastern countries has a higher rate of PIDs compared to the rest for the world [22], and it might be attributed to the high rate of consanguinity marriage [15].

In the State of Qatar, the prevalence rate of PID in children is 4.7/100,000 [11], in a country where consanguineous marriage reaches up to 61% of all matrimonies [12].

The diagnosis of PIDs poses a challenge to clinicians due to their scarcity and variation in presentation [17].

Early diagnosis of PIDs can markedly reduce morbidity and mortality via proper intervention; therefore, it is crucial for the Primary Care Physicians (PCPs), who might encounter several cases of the dreaded disease, to be familiar with at least the proper diagnosis of PIDs [3,6].

The allergy/immunology (A/I) rotation in residency was found to be beneficial for proper referral pattern [14]. In addition, Baptist *et al.* [4] showed that practitioners who rotated under the A/I services during their residency training were more knowledgeable and confident in dealing with this particular sub-specialty cases.

Materila and methods. A prospective and cross-sectional study was conducted at Hamad Medical Corporation, the only tertiary care, academic and teaching hospital in the state of Qatar. The study took place between January, 2014 and April 30, 2014. A total of 68 pediatric residents (post-graduate year 1-4) were targeted. In all, 68 eligible resident physicians were included in the study.

A self-administered questionnaire was distributed to all pediatric residents at Hamad Medical Corporation, the only tertiary center in the State of Qatar. Questionnaires were distributed on-site during working hours. Participants returned the questionnaire to a specified box. Each participant was asked to complete all sections of the questionnaire. There was no incentive for subjects to participate, and no reminders were given. The questionnaire content was based on previous surveys [2,3,19], but adapted to Qatari's system and modified for the purposes of our study. The questionnaire was composed of five sections and a total of 56 items. These sections addressed physicians' knowledge regarding clinical presentation, laboratory investigations, and associated diseases to PIDs.

The questionnaire was divided into four sections:

1. Socio-demographic data: 2 questions
2. Clinical presentations: 25 questions
3. Associated diseases and syndromes: 10 questions
4. Laboratory investigations: 10 questions
5. Laboratory results suggestive of PIDs: 6 questions

Finally, the participants were asked whether they feel comfortable to evaluate and treat patients with PID, and whether they receive enough training in Immunology.

Answers to questions of physicians' knowledge were based on 'yes' or "no".

Verbal consent was obtained before administering the questionnaire, and participants were informed of why the information was being collected and how it would be used. Prior to handling the questionnaire, a statement was read to participants informing them that their participation was voluntary and assured that their answers are anonymous and confidential. Approval for the study was obtained from Hamad Medical Corporation-Ethics Committee (Ref # 13178/13).

The suggested passing score was 70% of the correct answers. The chosen score was based on the passing score used in our yearly departmental exam to assess pediatric residents' academic progress. One point is attained for every correct answer. The overall score of each resident physician was calculated by adding the correct answers to the questions included in the clinical presentation, associated diseases and syndromes, laboratory investigations sections, and laboratory results suggestive of PIDs (51 questions).

Qualitative and quantitative data values were expressed as frequencies along with percentages and mean \pm SD and median and range. Descriptive statistics were used to summarize demographic and all other characteristics of the participants. All statistical analyses were done using statistical package SPSS, version 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Results and their discussion. Out of the 68 questionnaires distributed, 59 (86.7%) were returned by the end of the study. The ratio of female to male was 1.5:1. Among the participants, 18 (30.5%) were post-graduate year-1

(PGY-1), 18 (30.5%) PGY-2, 11 (18.6%) PGY-3, and 12 (20.3%) PGY-4. Overall, our pediatric residents answered 58.6 % question correctly.

We found that the participants answered correctly 67.5% of the questions related to clinical presentation in PIDs. The PGY-4 group scored the highest in this section (75%), while PGY-2 scored the lowest (62%). An average of 70% (PGY-1: 83%, PGY-2: 72%, PGY-3: 81% and PGY-4: 45%) of the residents failed to identify neonatal Tetany, as a sign of Di George syndrome. Details of questions and answers related to this category are given in (Table 1).

Table 1. Percentage of correct answers in clinical presentation. Residents were asked: "Which of the following should make you suspect immunodeficiency?"

	Total 59, 18 (PGY-1), 18 (PGY-2), 11 (PGY-3), and 12 (PGY-4)	Percent answered "yes"
Persistent thrush		97%
Paralytic polio after OPV vaccine		51%
Adenoidal hypertrophy *		80%
Delayed separation of the cord >3 weeks		80%
Suppurative discharge at BCG vaccine		44%
Chronic diarrhea due to giardiasis		46%
Neonatal tetany		30%
Interrupted aortic arch		49%
Severe periodontitis		44%
Microcephaly*		78%
Polydactaly*		78%
Severe dermatitis		69%
Absent tonsils		78%
Inguinal lymphadenopathy*		64%
Infections with uncommon organisms		83%
Reaction following transfusion of appropriately matched Blood		59%
Sepsis with atypical mycobacteria		75%
Polyendocrinopathy		59%
2 deep seated infections		71%
5 otitis media within 1 year		71%
2 pneumonia within 1 year		59%
Delayed wound healing		72%
Failure of an infant to thrive		85%
Autoimmune cytopenia		63%
Death of a sibling in infancy		86%

Moreover, our trainees had also difficulty in correctly answering questions related to suppurative discharge at the BCG vaccine site (56%), severe periodontitis (56%), chronic diarrhea due to giardiasis (55%) and interrupted aortic arch (51%). On the other hand, our participants answered correctly questions related to persistent thrush (96.6%), death of a sibling in infancy (86.4%) and failure to thrive in infancy (84.7%).

In the category of questions related to associated diseases / syndromes with PIDs, our residents answered 59 % of the questions correctly: 65 % (PGY-1), 53% (PGY-2), 53% (PGY3) and 65% PGY-4, with only 50% of the participants answered correctly the question related to Down syndrome (Table 2).

Table 2. Percentage of correct answers related to associated diseases / syndromes Not related to PID (*)

Associated disease/syndrome	Percent answered
Short-limb dwarfism	32
Ectodermal dysplasia	52
Turner syndrome *	80
Down syndrome	49
Cartilage hair hypoplasia	54
Glycogen storage disease type 1B	51
Hypomelanosis of ito	53
Intestinal lymphangiectasia	56
Ataxia-telangiectasia	81
Ehler-Danlos syndrome *	83

In the section of the initial screening (Table 3) in patients suspected to have PID, the four appropriate screening tests (complete blood counts with differential, quantitative serum immunoglobulins, lymphocyte subsets and chest x-ray), were properly selected (79% of participants). Unnecessary tests were frequently requested for screening. For instance, IgG subclasses and neutrophil oxidative burst were selected both as a screening test by 70% of the participants. In addition, anti-bacterial antibody response to previous vaccines and total complement were selected by 77% and 66% of the residents respectively.

In the category of interpreting laboratory results suggesting PIDs (Table 4), the overall average of correct answers among all residents was 52%. There was clearly a weakness in the interpretation of the Complete Blood Count through all levels of trainees. Only 45 % of residents recognized low Absolute Lymphocyte Count in the first year of life, while 52% of them recognized Neonatal thrombocytopenia to be critical, and only 47% identified platelet size.

Comparison of performance scores between knowledge (Table 1,2) and investigation (Table 3,4) was conducted and it showed that 57% and 81% of the residents scored less than 70 percent in the categories of knowledge and investigation respectively; furthermore, 43% and 19% of the residents scored 70 percent or more in the categories of knowledge and investigation respectively, $p=0.0002$.

Table 3. Percentage of correct answers related to screening tests for primary immunodeficiency syndromes?

Screening test	Percent answered
CBC with differential	95
Lymphocyte subsets (Flow Cytometry B cell, T cell, NK cells count)	81
Serum immunoglobulins	66
Anti- bacterial antibody response to previous vaccines *	24
IgG subclasses *	31
Neutrophil Oxidative Burst Assay (Respiratory Burst test)*	31
Total Complement *	34
C1 inhibitor level*	63
Chest X ray	78
Have you heard about availability of Neonatal screening test for PIDs?	25

Comparison of correctly answered questions on the tested parameters across different years of residency is shown in Table 5.

Most of the residents were not comfortable evaluating and treating patients with immunodeficiency (67.7% and 78% respectively). Furthermore, approximately 98% of the residents stated they have not received enough training in Allergy and Immunology in residency. The percentage was 100% in PGY1, 2 and 3 and 91% in the 4th year. Finally, the majority of participants (84.7%) expressed eagerness to rotate in A/I.

PIDs are a heterogeneous group of rare inherited disorders of the immune system [9] that can result in dreadful complications, while early interventions can be lifesaving [3]. Nowadays, advances in diagnosis and management of PIDs leads to survival of children till adulthood [21]. However, there is still a lack of proper PID interference, despite novice therapeutic practices such as gene therapy [1,7,8,18].

Our participants performed overall better in the clinical presentation section (mean overall score 67.65%) compared to other sections (mean overall score of the other three sections: 54%). We noticed that pediatric residents are keen to diagnose PIDs using several laboratory investigations; however, there is a clear deficiency in interpreting those results.

Table 4. Percentage of correct answers related to laboratory investigations suggestive of primary immunodeficiency Disease?

Laboratory Investigation	Percent answered
Absolute lymphocyte count <2500 in a newborn.	46
Absolute lymphocyte count <2500 in a 4 months old infant	47
Absent delayed hypersensitivity skin reaction to Candida in a 6 months old infant	54
Neonatal thrombocytopenia	53
Small size platelets	48
Giant granules in neutrophils	61

Table 5. Comparison of % correctly answered on the following parameters across different years of residency

	PGY- 1 (n=18) Mean±SD	PGY- 2 (n=18) Mean±SD	PGY- 3 (n=11) Mean±SD	PGY- 4 (n=12) Mean±SD	P- value*
Signs and symptoms	67.1±13.2 (95% CI: 60.5, 73.7)	61.6±13.1 (95% CI: 55.0, 68.1)	66.9±15.8 (95% CI: 56.3, 77.5)	74.7±14.3 (95% CI: 65.6, 83.8)	0.105
Syndromes	64.4±15.42 (95% CI: 56.8, 72.1)	53.9±20.0 (95% CI: 43.9, 63.9)	54.5±18.1 (95% CI: 42.4, 66.7)	64.2±18.3 (95% CI: 52.5, 75.8)	0.205
Lab request	53.1±12.4 (95% CI: 46.9, 59.2)	59.9±18.7 (95% CI: 50.6, 69.2)	52.5±23.9 (95% CI: 36.5, 68.6)	57.4±14.1 (95% CI: 48.5, 66.4)	0.589
Interpretation of labs	62.0±19.6 (95% CI: 52.3, 71.8)	35.2±25.5 (95% CI: 22.5, 47.9)	59.1±32.8 (95% CI: 37.1, 81.1)	51.4±26.1 (95% CI: 34.8, 68.0)	0.009
Total average score	61.7±9.9 (95% CI: 56.7, 66.6)	52.6±13.1 (95% CI: 46.1, 59.2)	58.3±13.6 (95% CI: 49.1, 67.4)	61.9±12.4 (95% CI: 54.0, 69.8)	0.110

PID knowledge and attitude among physicians has been minimally investigated. Our study is unique in assessing resident physicians. A study in Turkey related to awareness of PIDs among physicians echoed our results and showed leukocytosis and lymphopenia were not judged as related to PID [23]. In another study conducted by Al-Herz *et al.* [3] showed that the mean overall score among the participant pediatricians in the study was 59.6%, the mean score in clinical presentation section was 63%, in associated diseases and syndromes section 58%, and in laboratory investigations section 51%. Moreover, Al-Hammadi *et al.* [2] showed that 90% of PID signs and symptoms were identified by 55 to 97%, while 80% of syndromes associated with immunodeficiency were identified by 50 to 90%, and pertinent screening tests were chosen by 64 to 96%. In a study conducted in Iran regarding their physicians' awareness on PIDs, showed that the overall mean score of pediatric residents was 61.5% [19]. Dantas *et al.*

[10] conducted a study to assess medical awareness concerning PIDS among physicians. The study included 746 participants, among them were 215 pediatricians (28.8%). The authors concluded that only 26.6% of the pediatricians demonstrated a knowledge indicator of at least 67% (equivalent to an appropriate answer in two thirds of the clinical situations).

An important point that brought our attention was that pediatric residents at level 1 scored higher than level 2; this could be attributed to the fact that PGY-1 are fresh medical graduates with perhaps some recollection of PIDs learned during the medical school years. Our PGY-4 residents overall scored the highest among all groups. The reason could be because they were exposed more to PIDs cases during their training. In addition, our residents are given protective time during their last year of training to prepare and study for the Arab board examination.

Residency programs in some countries like Brazil are effective in training pediatric residents in the field of A/I to match the increase number of diagnosed children with immunological diseases [20].

Baptist et al conducted a study on 227 physicians and compared those who had taken an A/I rotation to those who had not taken an A/I rotation. The study concluded that the physicians who rotated under the A/I services believed that immunotherapy is effective (70.0% vs 52.3%), felt they knew an adequate amount about A/I (59.3% vs 19.5%), and have referred a patient to an allergist/immunologist (77.8% vs 46.0%) [4]. Our residents stated that they have not received enough training in A/I and are willing to acquire knowledge related to the proper diagnosis and management of PIDs.

We believe that providing frequent didactic lectures to residents related to this topic will enhance trainees' knowledge and increase their confidence in managing PID cases particularly in an era where residency strict hours will restrict the luxury to rotate in the allergy / immunology services. Moreover, residents will benefit from workshops to increase awareness of PIDs. Needless to say, educational research results will assist in implementing pertinent knowledge. Finally, we recommend congregating a group of specialist in the field to create an awareness campaign linked to PIDs.

Limitations. We acknowledge that there might be limitations to this study. Our pediatric residency program is the only one in the State of Qatar and hence could not compare our residents with other trainees. In addition, our data could have been more interesting if we could have compared the knowledge and attitudes of pediatric residents before and after an A/I rotation. Unfortunately, only two residents rotated thru the A/I services and the sample was not enough for comparison.

Conclusion. Pediatric residents lack knowledge and are hesitant to diagnose and manage properly patients with PIDs. The reasons could be due to lack of proper knowledge and training in Immunology. PIDs cases are relatively high especially in communities where consanguineous marriage is a norm. Nowadays, residency programs abide by restricted hours of training, and hence trainees do not have the luxury to choose A/I as an elective rotation. The potential for missing the diagnosis in infants and children with PIDs might be detrimental, therefore, we recommend to at least concentrate on the work up of PIDs, disease recognition and laboratory investigation. On the other hand, Immunologists should involve residents in caring of patients with PIDs whenever a case is encountered.

REFERENCES

1. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with non-myeloablative conditioning. *Science* 2002; 296:2410-3.

2. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes*. 2012;5:393.
3. Al-Herz W, Zainal ME, Salama M, et al. Primary immunodeficiency disorders: survey of pediatricians in Kuwait. *Journal of Clinical Immunology* 2008;28:379-383.
4. Baptist AP, Baldwin JL. Physician attitudes, opinions, and referral patterns: comparisons of those who have and have not taken an allergy/immunology rotation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:227-231.
5. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1-7.
6. Boyle JM, Buckley RH: Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27:497-502.
7. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res* 2000; 22:237-51.
8. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, Yates F, de Villartay JP, Le Deist F, Fischer A. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *J Gene Med* 2001;3:201-6.
9. Chapel H, Geha RS, Rosen F. Primary immunodeficiency disease: an update. *Clin Exp Immunol*. 2003;32:9-15.
10. Dantas Ede O, Aranda CS, Nobre FA, et al. Medical awareness concerning primary immunodeficiency diseases in the city of São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11:479-85.
11. Ehlayel MS, Bener A, Laban MA. Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar. *J Clin Immunol*. 2013; 33:317-24.
12. Ehlayel M, Bener A, Laban MA. Effects of family history and consanguinity in primary immunodeficiency diseases in children in Qatar. *Open Journal of Immunology*. 2013;2: 47-53.
13. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al. European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-08. *Clin Exp Immunol*. 2009;157:3-11.
14. Greenberger PA. The importance of allergy/immunology rotations as an educational and promotional tool for our subspecialty. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:209-11.
15. Hendaus MA, Alhammadi A, Adeli MM, Al-Yafei F. The value of family history in diagnosing primary immunodeficiency disorders. *Case Rep Pediatr*. 2014; 516256.
16. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:16-22.
17. Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, et al. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:323-30.
18. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunode-

iciency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99:872-8.

19. Nourijelyani K, Aghamohammadi A, Salehi Sadaghiani M, et al. Physicians awareness on primary immunodeficiency disorders in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:57-64.

20. Rosario-Filho NA, Jacob CM, Sole D, et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:402-9.

21. Sigstad HM, Stray-Pedersen A, Frøland SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:31.

22. Suliaman F, Al-Ghonaum A, Harfi H. High Incidence of Severe Combined Immune Deficiency in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Pediatric Asthma Allergy & Immunology* 2006; 19:14-18.

23. Yüksek M, Ikinçioğullari A, Doğu F, et al. Primary immune deficiency disease awareness among a group of Turkish physicians. *Turk J Pediatr.* 2010;52:372-7.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF EDUCATING PEDIATRICIANS ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS: A TERTIARY HOSPITAL EXPERIENCE

^{1,2}Adeli M., ^{2,3}Hendaus M., ³Imam L., ^{2,3}Alhammadi A.

¹*Department of Pediatrics, Section of Allergy & Immunology, Hamad Medical Corporation, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar;* ²*Weil-Cornell Medical College, Qatar;* ³*Department of Pediatrics, Section of Academic General Pediatrics, Hamad Medical Corporation, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar*

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are several genetic disorders that alter the essential components of the immune system leading to errors in differentiation, function or both of these components. There are more than 200 reported different PID diseases with more than 140 identified gene mutations, affecting almost six million individuals globally, but only 27,000-60,000 have being diagnosed. Early diagnosis of PIDs can markedly reduce morbidity and mortality via proper intervention

The aim of the study was to estimate the knowledge and attitude of pediatric residents of PIDs. To the best of our knowledge, this is the first study that targets resident physicians in the field of PIDs.

A prospective and cross-sectional study was conducted at Hamad Medical Corporation, the only tertiary care, academic and teaching hospital in the state of Qatar. The study took place between January, 2014 and April 30, 2014. A self-administered questionnaire was distributed to 68 pediatric residents (post-graduate year 1-4). In all, 68

© GMN

eligible resident physicians were included in the study.

Out of the 68 questionnaires distributed, 59 (86.7%) were returned by the end of the study. Among the participants, 18 (30.5%) were post-graduate year-1 (PGY-1), 18 (30.5%) PGY-2, 11 (18.6%) PGY-3, and 12 (20.3%) PGY-4. The mean overall score was 58.5 %. The mean score in the clinical presentation was 67.5%, in associated syndromes and diseases was 59%, in screening laboratory work up 55.3%, and in the section of laboratory investigations that suggest PIDs 52%.

There is a significant lack of knowledge of PIDs among pediatric residents. In addition, a large number of pediatric physicians in training do not feel comfortable in diagnosing and managing young children with PIDs. Pediatric residency working hours rule restrict the luxury of having an allergy/immunology rotation during residency. A mutual effort in sharing diagnosis and management of patients with PIDs between pediatric residents and attending immunologists can ameliorate the lack of knowledge and improve the trainee's confidence when facing such cases.

Keywords: Primary immunodeficiency disorders; residents; survey; diagnosis; Qatar.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ ПЕДИАТРОВ ПО ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЯМ: ОПЫТ ВЫСШЕГО АКАДЕМИЧЕСКОГО И ОБУЧАЮЩЕГО ГОСПИТАЛЯ

^{1,2}Адели М.М., ^{2,3}Хендаус М.А., ³Имам Л., ^{2,3}Алхаммади А.Х.

¹*Департамент педиатрии, секция аллергологии и иммунологии, Медицинская корпорация Хамад;* ²*Медицинский колледж Вейл-Корнелл, Катар;* ³*Департамент педиатрии, секция академической общей педиатрии, Медицинская корпорация Хамад, Доха, Катар*

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИС) представляют собой ряд генетических нарушений, которые влияя на основные компоненты иммунной системы, приводят к сбоям в дифференциации и функционировании этих компонентов. Существует более 200 известных различных иммунодефицитных заболеваний с более чем 140 идентифицированными генными мутациями, которые воздействуют приблизительно на 6 млн. людей во всем мире, но из них диагностированы только 27,000-60,000. Ранняя диагностика ПИС может существенно снизить заболеваемость и смертность при своевременном и правильном лечении.

Целью исследования явилась оценка уровня знаний врачей педиатров по первичным иммунодефицитным состояниям. Проспективное перекрёстное исследование проведено в Медицинской корпорации Хамад. 71

академическом и обучающем госпитале в государстве Катар. Исследование проведено с января по апрель 2014 года. 68 педиатрам был роздан опросник. Из розданных вопросников в конце исследования возвратили 59 (86.7%). Из участников обследования 18 (30.5%) были аспиранты первого года обучения (PGY-1), 18 (30.5%) – второго (PGY-2), 11 (18.6%) – третьего (PGY-3) и 12 (20.3%) – четвертого (PGY-4). Средний общий балл составил 58.5%; средний балл при клинической презентации - 67.5%; при ассоциированных синдромах и заболеваниях - 59%; при лабораторном скрининге - до 55.3% и в секции лабораторных исследований ПИС - 52%. Исследование показало существенный недостаток знаний ПИС среди педиатров. Кроме того, большое

число педиатров в ходе тренинга чувствовали себя неуверенно при диагностике и лечении детей с ПИС. Норма рабочего времени педиатрической резидентуры ограничивает роскошь алерго-иммунологической ротации во время резидентуры. Норма рабочего времени педиатрической резидентуры не предусматривает алерго-иммунологическую ротацию во время резидентуры.

Взаимное стремление в обмене информацией по диагностике и лечению пациентов с ПИС между педиатрами и иммунологами, может сгладить недостаток знаний и придаст уверенности обучающимся при столкновении с подобными случаями.

რეზიუმე

პირველადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის სწავლების აქტუალობა პედიატრებისათვის: უმაღლესი აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტლის გამოცდილება

^{1,2}მ. ადელი, ^{2,3}მ. ჰენდაუსი, ³ლ. იმამი, ^{2,3}ა. აღხამადი

¹ხამადის სამედიცინო კორპორაცია, ალერგოლოგიის და იმუნოლოგიის სექცია, პედიატრიის დეპარტამენტი; ²ვეილ-კორნელის სამედიცინო კოლეჯი, კატარი; ³ხამადის სამედიცინო კორპორაცია, აკადემიური საზოგადო პედიატრიის სექცია, პედიატრიის დეპარტამენტი, დოჰა, კატარი

პირველადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა (პიმ) წარმოადგენს გენეტიკური დარღვევების მთელ რიგს, რომლებიც ახდენენ გავლენას იმუნური სისტემის ძირითად კომპონენტებზე, განაპირობებენ ამ კომპონენტების დიფერენციაციის და ფუნქციონირების შეფერხებას. არსებობს 200-ზე მეტი ცნობილი სხვადასხვა იმუნოდეფიციტური დაავადება 140 იდენტიფიცირებული გენური მუტაციით, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ, დაახლოებით, 6 მილიონ ადამიანზე მთელი მსოფლიოს მასშტაბით, მათგან დიაგნოსტირებულია მხოლოდ 27,000-60,000. პიმ-ის ადრეულმა დიაგნოსტიკამ შეიძლება არსებითად დააქვეითოს ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები ადეკვატური და დროული მკურნალობის პირობებში.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პედიატრი-ექიმების ცოდნის დონის შეფასება პირველადი იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის საკითხებში.

აღნიშნული გამოკვლევა პირველია პიმ-ის სფეროში. პროსპექტული ჯვარედინი კვლევა

ჩატარებულია კატარის სახელმწიფოში ხამადის სამედიცინო უმაღლეს აკადემიურ სასწავლო ჰოსპიტალში. გამოკვლევა შესრულებულია 2014 წლის იანვრიდან აპრილამდე. 68 პედიატრს დაურიგდა კითხვარი, რომელთაგან შევსებული იყო 59 (86,7%). კვლევაში მონაწილეთაგან 18 (30,5%) იყო პირველი წლის ასპირანტი (PGY-1), 18 (30,5%) - მეორე კურსის (PGY-2), 11 (18,6%) - მესამე (PGY-3), 12 (20,3%) კი - მეოთხე წლის (PGY-4). საშუალო ქულა იყო 58,5%, კლინიკური პრეზენტაციის დროს საშუალო ქულა იყო 67,5%, ასოცირებული სინდრომების და დაავადების დროს - 59%, ლაბორატორული სკრინინგის შემთხვევაში - 55,3%; პიმ-ის ლაბორატორული სექციის გამოკვლევაში - 52%. ჩატარებულმა გამოკვლევამ გამოავლინა პიმ-ის ცოდნაში არსებითი ნაკლოვანები პედიატრების შორის. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ პედიატრების და იმუნოლოგების ერთობლივი სწრაფვა აღნიშნული დაავადებებით ავადმყოფების მკურნალობის და დიაგნოსტიკის გაუმჯობესებისათვის და ინფორმაციის დროული გაცვლა არსებითად გამოასწორებს მდგომარეობას, შეავსებს პედიატრების ცოდნის დანაკლისს პიმ-ის სფეროში.

COMPARATIVE STUDY OF GROWTH INHIBITORY PROTEIN COMPLEX DERIVED FROM DIFFERENT FORMS OF CHILDREN HEMANGIOMA

¹Vadachkoria Z., ²Dzidziguri L., ³Bakuradze E., ³Modebadze I., ³Oganezovi N., ³Mikadze M., ³Dzidziguri D.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Padiatric Maxillofacial Surgery;

²G. Zhvania Academic Clinic of Padiatry; ³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Biology, Georgia

Cardiovascular disease due to their heterogeneity generates many aspects, the study of which is important for the selection of differential diagnosis, the treatment and the correct perspectives to prevent recidivism. Very high frequency of vascular pathologies (among newborns at the rate of 1:100 - 1:500 - 1:1200, however in premature infants the frequency increases up to 20-22%), indicates about the social relevance of this defect of development [3].

It should be noted that children hemangiomas, which usually manifests itself in a few weeks after birth, has two main phases: the proliferative (characterized by rapid tumor growth) and the involutive (processing result), and sometimes the spontaneous regression of hemangiomas occurs, which ends in the first 5-7 years of life. The fibrous fatty tissue often develops after the involution of vascular components [5].

Nowadays, in various stages of formation of hemangiomas the subject of intense study is to investigate the expression of protein factors presence of which plays a leading role in angiogenesis. The partial examination of molecular factors controlling the growth and the evolution revealed that the identification of various factors is phase specific. The immunohistochemical analysis performed with markers for angiogenesis discovered proliferating cell nuclear antigen, IV type collagenase. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed in the proliferation phase of hemangiomas. Tissue inhibitor metalloproteinase 1, which is known as the inhibitor of a new blood vessels formation, is identified only in the involutive phase, while the basic fibroblast growth factor (bFGF) and the urokinase is expressed in the proliferative, as well as in the involutive phases. IFN also described as a potential endogenous inhibitor of hemangiomas proliferation due to the fact that it was identified in the involutive hemangiomas of epidermis. This research describes the biological characteristics of hemangioma in the various phases of its formation and identifies the possible signaling ways of the growth and the involution of hemangiomas, however, a more accurate description of them is still needed [13].

The endogenic thermostable protein complex, regulating homologous cells proliferation was identified, partially characterized and isolated from pro- as well as from different organs (heart, kidney, pancreas and brain) of eukaryotic organisms. The endogenous protein complex does not show species specificity, but reveals tissue-specificity with

respect to terminally differentiated cells. It is shown that the active component of the thermostable protein complex with low molecular weight (12-14 kD) decreases the proliferation of the homological cells through inhibition of RNA synthesis. It is established, that the component of TPC with low molecular weight is not identified in the human kidney cancer cells [1,7,14]. Therefore it was interesting to determine the cell proliferation regulating endogenous thermostable protein in cells with different degree of transformation.

The aim of our study was the identification and the comparative analysis of the thermostable protein complexes in the cells of infant's hemangiomas.

Material and methods. The sources used in the experiments were postoperative material from Infants hemangiomas (cavernous, capillary) received from Tbilisi State Medical University G. Zhvania Academic Clinic of Padiatry, growing rats and adult rat brain and pancreatic tissues. The influence of protein complex from cavernous hemangioma was studied in growing (10-12 g) white rats. Animals were divided into two groups I- control (intact animals) II – test group. The protein complex (200 γ) were injected in test group animals intraperitoneally. After an hour, colchicine was injected in both groups, the material (brain, pancreas) was taken after 2 hours from colchicine injection. The tissues were fixed in the 4% paraformaldehyde solution prepared in 0.1M phosphate buffered saline pH7.4. The samples were embedded in paraffin, then sectioned using a microtome and stained with H&E. Tissue samples were studied under a light microscope.

Isolation of thermostable protein complexes

The thermostable protein complexes were obtained by alcohol extraction from the tissue of hemangiomas and from adult rat pancreas as described [8]. The tissue was rinsed with the physiological solution and crushed. Aqueous homogenates were prepared in a tissue/distilled cold water ratio of 1:8. The homogenates were saturated stepwise with 96% ethanol to obtain the 81% ethanol fraction, which was boiled in a water bath (100°C) for 20 min, cooled and centrifuged (600g, 15 min). The supernatant was frozen in liquid nitrogen and dried in an absorptive-condensate lyophilizer. As a result, a residue of the protein complex white powder soluble in water was obtained. The samples were kept at 4°C. The protein concentration was determined by the method of Lowry et al. [10].

Determination of mitotic index

1mg/kg of colchicine was introduced into the animals the intact and the test groups for 2 hours for the determination of colchicine mitotic index. 5000 cells per sample were counted and mitotic index was determined by the number of mitotic figures per 1000 cells (‰).

Gel electrophoresis in polyacrilamide gel

Gel electrophoresis assay was carried out by method of Davis [6]. The polyacrilamide gel with concentration gradient of 10- 25% was used. The protein samples were diluted in buffer (0.5 M Tris HCl pH-6.8; 50% glycerol 0.05% bromophenol blue) and were separated electrophoretically (power - 14 mA, voltage - 100V). Gel was stained with silver nitrate.

Gel staining with silver nitrate

Gel staining was carried out by method of Nesterenko [11]. Gel was fixed (60 ml 50% acetone 1,5 ml 50% Trichloroacetic acid), then was rinsed in bidistilate for 5 min. Acetone (50%) was added for 5 min. Then sodium thiosulfate (100 µl 10% Na₂S₂O₃ x 5H₂O + 60ml bidistilate) was added for 1 min. Gel was placed in silver nitrate solution (0.8 ml 20% AgNO₃ + 0.6 ml 37% formaldehyde + 60ml bidistilate) for 8 min. Sodium carbonate and sodium thiosulfate (1.2 g Na₂CO₃ + 25 µl 37% formaldehyde + 25 µl Na₂S₂O₃ + 60 ml bidistilate) was added and kept until staining. Intensity of staining was stopped by addition of 4% acetic acid. Before each procedure

gel was rinsed in bidistilate for 3-5sec.

The data are expressed as mean SD. Student's T Test was used for the comparison among different groups. P<0.05 was considered significantly.

Results and their discussion. Human benign tumor tissues, in particular different forms of hemangiomas of infants' were used for comparative study of the expression of growth inhibiting complex, in cells with different degrees of transformation. The microscopic observation of slides prepared by using the standard procedure for fixation and embedding in the paraffin of the one part of postoperative material was made. The intact adult white rat's liver tissue was used as the control for the estimation of histological changes in vascular tissue of infants' hemangioma.

The first figure clearly shows that the endothelial cells lining the lumen of the intact liver capillary are situated in one layer orderly (Fig. 1a). Figure 1c, d represents the histoarchitecture of infants' capillary hemangiomas, where a large number of amorphous capillary lumen is visible. Their lining endothelial cells are presented by several layers. Some capillaries are fused and their endothelium is represented by the concentrate groups of stratified elongated cords (Fig. 1c, d). Cavernous hemangioma is depicted by the massive caverns, lined by simple endothelium and filled with blood (Fig. 1e, f).

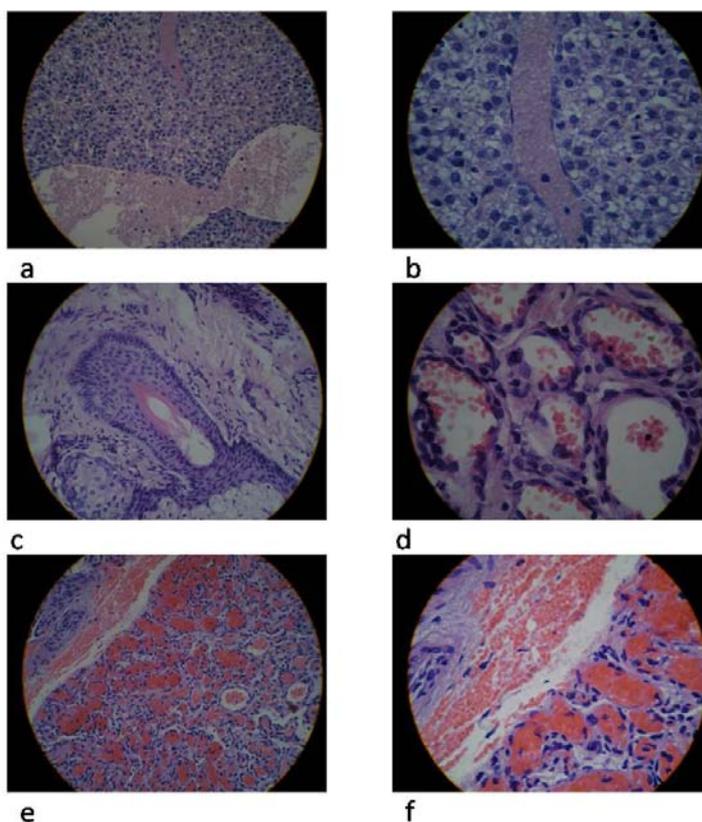


Fig. 1. histological picture of infants hemangioma. a,b- rat liver; c,d - capillary hemangioma; e,f- cavernous hemangioma. (magnification a, c, e - 40x10; b,d,f - 100x10)

As it was mentioned above the study of regulatory factors of angiogenesis expressed in different stages of the formation of hemangiomas is the subject of current interest. Therefore, the second part of the two types of hemangiomas postoperative material mentioned above was used to obtain the growth inhibitory thermostable protein complex. Healthy human white blood cells, human cultured B lymphocytic leukemia cells and adult rat pancreatic tissue were used as control. The comparative analysis of all the components of the protein complex, using a method of electrophoresis in polyacrylamide gel was carried out after protein lyophilization. The analysis of electrophorograms of growth inhibitory endogenous protein complexes from human normal blood and tumor cells shows that the content of the component with low molecular weight (active component) is clearly lower in the protein samples obtained from human tumor cells (Fig. 2).



Fig. 2. Electrophorograms of the thermostable protein complex from human leukocyte (1) and human B CLL cells

The third figure represents the results of comparative analysis of thermostable protein complex derived from adult rat pancreas and two different forms of hemangiomas of infants (Fig. 3). The figure clearly shows the different content of the proteins in compared to rat pancreatic proteins as well as in certain forms of hemangiomas. A notable difference was identified in the case of component with low molecular weight. The subfraction is in minor content in the complexes obtained from capillary, as well as from the cavernous hemangioma (Fig. 3a, b).

The leading role in the process of tumor growth as it is well known is given to angiogenesis which is conducted in such factors as: VEGF, angiopoietin 2a, bFGF, PLGF, PD-EGF [7]. The growth of new blood vessels, in turn, contributes the reduction of angiogenesis- inhibitors (thrombospondin -1, angiostatin and endostatin) in the environment of neoplasia (an important role in the tumor growth process)

[2,9,12]. From the mentioned above we can assume that the decreasing expression of the endogenous growth inhibiting factors in the hemangiomas of infants is one of the factors contributing to the uncontrolled growth of blood vessels.

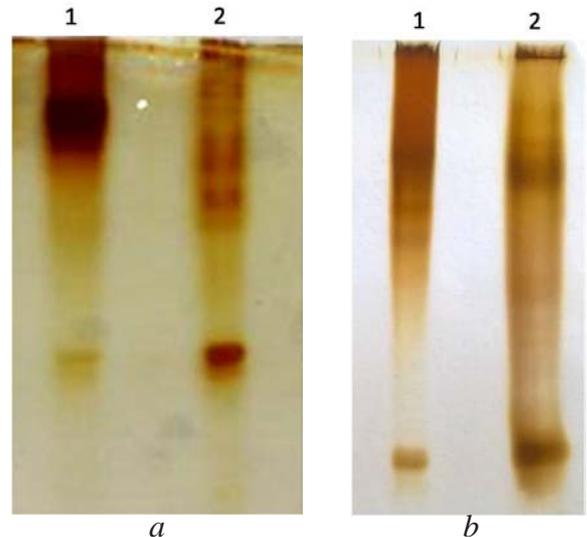
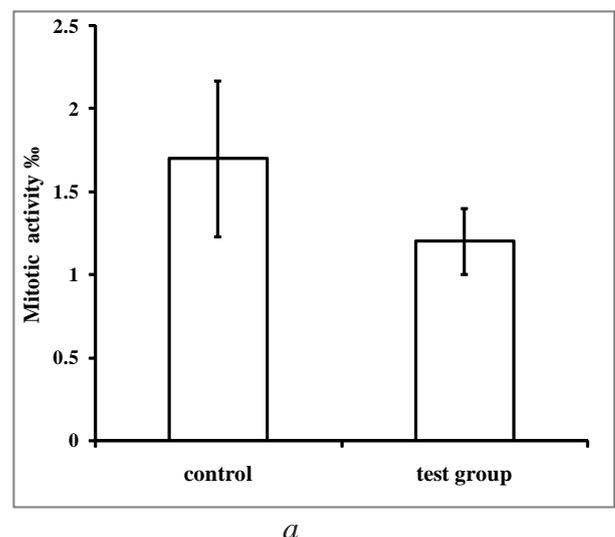


Fig. 3. Electrophorograms of the thermostable protein complex from human hemangiomas and adult rat pancreas. a- (1) complex from capillary hemangioma and (2) complex from adult rat pancreas; b- complex from cavernous hemangioma and (2) complex from adult rat pancreas

The components of endogenous protein complex as mentioned above, do not show the species specificity, but reveal the tissue-specificity with the respect to terminally differentiated cells [7]. Therefore, for the estimation of the influence of protein complexes from cavernous hemangiomas on cells proliferation we used the heterotipic tissue of growing rats. The study showed that TPC from cavernous hemangioma does not have the ability to inhibit the proliferation of heterotipic cells. In particular the mitotic index of pancreatic and brain cells is not changed in the test group after the influence of protein complex (Fig. 4a, b).



a

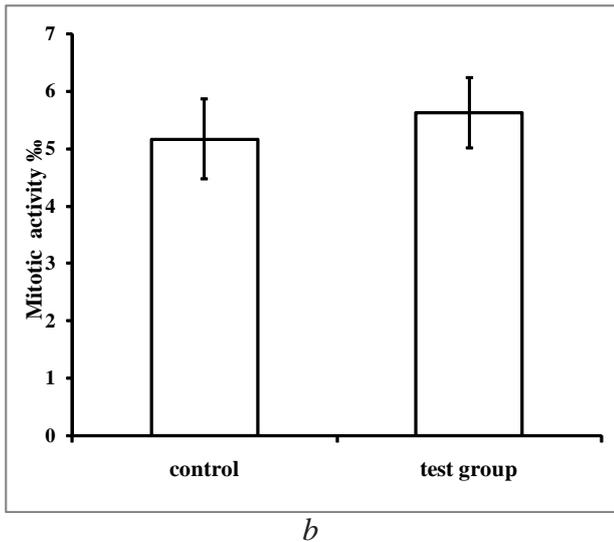


Fig. 4. The effect of thermostable protein complex from hemangioma on mitotic activity of pancreatic and brain cells of growing rats

On the bases of our results we can conclude that the content of the component with the low molecular weight of thermostable protein complexes is different in various forms of infant hemangiomas. The thermostable protein complex from cavernous hemangiomas does not have the ability to inhibit the proliferation of heterotopic cells due to the minor content of the active ingredient in protein complexes.

REFERENCES

1. Дзидзигури Д.В., Чигогидзе Т.Г., Манагадзе Л.Г., Асламазишвили Т.Т., Керкенджия С.М. Исследование почечных белковых комплексов, подавляющих экспрессию генов в ядрах гомотипических клеток. *Georgian Medical News* 2007; 2(143): 50-53.
2. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Селезне Т.Д. Канцерогенез: общая характеристика, этиологические факторы. роль свободных радикалов в механизмах онкогенной трансформации клеток и опухолевой прогрессии монография активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. Изд. «Академия естествознания»: 2012; часть II. глава 5, ISBN 978-5-7213-0478-1.
3. Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близнюков О.П., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Мустафина Ф.Н., Репина Э.А., Абрамова Е.А. Диагностика и клико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области. *Стоматология. Специальный выпуск*. 2012; 17-25.
4. Berse B., Brown L.F., Van de Water L., Dvorak H.F., Senger D.R. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell*. 1992;

3(2): 211–220.

5. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander Sh.F. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. *PEDIATRICS* 2013; 131: 99–108.
6. Davis B.J. Disc Electrophoresis. II. Method and Application to Human Serum Proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1964; 121: 404-427.
7. Dzidziguri D., Aslamazishvili T., Chkhobadze M., Khorava P., Chigogidze T., Managadze L. The influence of white rat protein factor on transcriptional activity of normal and transformed cells. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. B*. 2004; 2(1-2): 30-35.
8. Giorgobiani N, Dzidziguri D, Rukhadze M, Rusishvili L, and Tumanishvili G Possible role of endogenous growth inhibitors in regeneration of organs: searching for new approaches. *Cell Biol Intern*. 2005; 29(12): 1047-1049.
9. Klagsbrun M, D'Amore PA. Regulators of angiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 1991; 53: 217-39.
10. Lowry D.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randell R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
11. Nesterenko M.V., Tilley M, Upton S.J. A simple modification of Blum's silver stain method allows for 30 minute detection of proteins in polyacrylamide gels *J. Biochem. Biophys. Methods* 1994; 28:239-242.
12. Olsson A.-K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Molecular Cell Biology*. 2006; 7: 359-37112.
13. Ritter M.R., Dorrell M.I., Edmonds J., Friedlander Sh. F., Friedlander M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified. *PNAS* 2002; 99(11): 7455–7460.
14. Rukhadze M.D., D.V.Dzidziguri, N.M.Giorgobiani and S.M.Kerkenjia. The study of growth inhibitive protein factor by various mode of HPLC and estimation of its binding with drugs. *Biomedical Chromatography* 2005; 19: 36-42.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF GROWTH INHIBITORY PROTEIN COMPLEX DERIVED FROM DIFFERENT FORMS OF CHILDREN HEMANGIOMA

¹Vadachkoria Z., ²Dzidziguri L., ³Bakuradze E.,
³Modebadze I., ³Oganezovi N., ³Mikadze M.,
³Dzidziguri D.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery; ²G. Zhvania Academic Clinic of Pediatrics; ³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Biology, Georgia

The comparative analysis of the thermostable protein complexes obtained from the capillary and the cavernous hemangioma was carried out. It is shown that the active component (with low molecular weight 12-14 kD) is in minor content in the complexes obtained from capillary,

as well as from the cavernous hemangioma. The effect of protein complexes from cavernous hemangiomas on proliferation of the brain and pancreatic cells in growing rats was studied. It was established that the thermostable protein complex from cavernous hemangiomas does not have the ability to inhibit the proliferation of heterotypic cells due to the minor content of the active ingredient in protein complexes.

Keywords: thermostable protein complex, capillary and cavernous hemangioma.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РОСТ ИНГИБИРУЮЩИХ БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ КАПИЛЛЯРНОЙ И КАВЕРНОЗНОЙ ГЕМАНГИОМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Вадачкორია З.О., ¹Дзидიგური ლ.В., ²Модебадзе И.Р., ²Оганезови Н.Ж., ²Микадзе М.А., ²Дзидიგური Д.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра челюстно-лицевой хирургии детского возраста; ²Академическая клиника педиатрии им. Г. Жвания; ³Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент биологии, Грузия

Проведен сравнительный анализ компонентов эндогенных рост-ингибирующих термостабильных белковых комплексов (ТБК), полученных из клеток тканей капиллярной и кавернозной гемангиомы в детском возрасте. Показано, что активный компонент (низкомолекулярный белок массой 12-14 кД) белковых комплексов, выделенных из клеток как капиллярной, так и кавернозной гемангиомы в сравнении с контролем представлен в виде минорной фракции.

Исучено также влияние ТБК кавернозной гемангиомы на деление клеток головного мозга и поджелудочной

железы белых неполовозрелых крыс. Установлено, что ТБК кавернозной гемангиомы не проявляет подавляющего влияния на митотическую активность гетеротипных клеток белых крыс, что, по всей вероятности, обусловлено минорным содержанием в нем активного белкового компонента.

რეზიუმე

ბავშვთა ასაკის ჰემანგიომის სხვადასხვა ფორმის ენდოგენური ზრდის შემაკავებელი ცილოვანი კომპლექსის შედარებითი შესწავლა

¹ზ. ვადაჭკორია, ²ლ. ძიდიგური, ³ე. ბაკურაძე, ³ი. მოდებაძე, ³ნ. ოგანეზოვი, ³მ. მიქაძე, ³დ.ძიდიგური

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ასაკის ება-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი; ²გ. უვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა; ³ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ჩატარებულია კაპილარული და კავერნული ჰემანგიომის ქსოვილების უჯრედებიდან მიღებული ზრდის შემაკავებელი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსების (ტკკ) შედარებითი ანალიზი ბავშვთა ასაკში. ნაჩვენებია, რომ ჰემანგიომის როგორც კაპილარული, ასევე, კავერნული ფორმებიდან მიღებულ ცილოვან კომპლექსებში აქტიური საწყისი (დაბალმოლეკულური კომპონენტი მასით, 12-14 კდ), კონტროლთან შედარებით, წარმოდგენილია მინორული რაოდენობით. შესწავლილია, ასევე, კავერნული ჰემანგიომის ტკკ-ს ზემოქმედება მოზარდი ვირთავგას პანკრეასის და თავის ტვინის უჯრედების გამრავლებაზე. დადგენილია, რომ კავერნული ჰემანგიომის ტკკ-ს არ გააჩნია ჰეტეროტიპური უჯრედების გამრავლების ინჰიბირების უნარი, რაც, შესაძლებელია, განპირობებული იყოს ენდოგენურ ცილოვან კომპლექსში აქტიური საწყისის მინორული შემცველობით.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CURRENT AND PROSPECTIVE IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGIES

¹Kikodze N., ¹Mazmishvili K., ²Iobadze M., ⁴Rekhviashvili Kh., ¹Nanava N., ¹Pantsulaia I.,
³Mizandari M., ⁵Janikashvili N., ¹Chikovani T.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Immunology; ² Institute of Medical Biotechnology;

³Department of Radiology; ⁴Test-laboratory Ltd, Tbilisi;

⁵University of Burgundy, Faculty of Medicine, INSERM U1098, Dijon, France

Liver cancer is the major cause of death in oncology as it covers the primary tumors, such as hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, and liver metastases, mainly derived from colon carcinoma, but may also spread from breast, lung, pancreas and other primary tumor sites [45].

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly lethal and the most common primary liver cancer with increasing worldwide incidence. There are more than 250 000 new cases diagnosed and estimated 500 000 – 600 000 deaths due to HCC annually. Occurrence of this disease is largely associated with HBV and/or HCV infections[1], as about 80% of HCC cases are due to chronic liver disease (CLD). Other than HBV and HCV, the risk factors for HCC include alcohol and aflatoxin [1]. Pathogenesis of HCC is immune mediated, however, not completely understood [48]. The persistence of co-infections during CLD increases the proportion of virus positive cells in the liver that acquire the characteristics of tumor cells through common necro-inflammatory pathways or by direct oncogenic activity [7]. These events naturally result in blocked or altered immune responses and the promotion of resistance to immune mediated liver damage. Immune inhibition covers both: innate and adaptive immunity. First, chronic altered activation signals skew intrahepatic NK cell (a major component of innate immune responses) function towards their cytolytic activity accompanied by exacerbated oxidative stress and the production of cytotoxic cytokines, suggesting consistent hepatocellular damage [57]. Dendritic cells (DC), which link innate and adaptive immunity, are also defective in chronic infections followed by inefficient T cell priming [53]. Weak CD4⁺ T cell proliferation and exhausted CD8⁺ responses have previously reported in HCC [35]. In addition, induction of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells in response to elevated TGFβ1 level in this disease, that additionally maintain a tolerogenic environment in the liver, has also been described [55].

The diagnosis of HCC is usually made by imaging studies. The progression of the disease is evaluated by morphological and pathological examinations based on the size and number of tumors and the presence of portal vein invasion. Nevertheless, recent advances in imaging equipment such as computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI) have improved the detection of hepatic nodules, including small, early-stage HCC tumors, profound limitations still persist in estimating liver function by imaging studies [12]. Measuring levels of tumor biomark-

ers for HCC is an important tool for disease management and prognosis.

Up to date, incomplete understanding of HCC pathogenesis and the extend of biomarker variability among patients represent the major obstacle for early diagnosis. Few specific markers have been proposed for HCC diagnosis, however, most of them have not been validated in larger studies. In serum, elevated AFP (>400 ng/ml) has been used as an early marker of HCC, although it lacks sensitivity [3]. Recently, glypican-3 (GPC3) was found to be expressed in HCC cells and tissues, and to some extent in hepatocytes [2]. Serum GPC3 levels were increased in most patients with early-stage HCC [2]. Other potential serum biomarkers for HCC include heat shock protein 27 (HSP27), α2-HS glycoprotein, apolipoproteins E and M, and several auto-antibodies [52]. Combination at the time of HCC diagnosis of these tumor markers together with serum albumin and bilirubin levels can be used for HCC staging and further predicts prognosis. However, given the high heterogeneity of HCC biomarkers, in most cases tumor is not detected early enough for curative intervention.

Current treatment options

Disappointing prognosis of HCC patients stems not only from the advanced stage of cancer and associated liver impairment at diagnosis, including vascular invasion and thromboses, but also from high recurrence rate of nearly 80% at 5 years after hepatic surgery [30]. Besides, surgical removal of HCC is feasible only in 15-20% of cases due to the sparseness of tumor nodules and non-surgical modalities i.e. radiation therapy and chemotherapy are most commonly applied in the treatment of HCC [12,30].

Surgical resection is regarded as the gold standard treatment in HCC, however, this option is often limited by the scarce organ availability for transplantation and by extensive liver disease or medical co-morbidities associated with tumor vascular invasion and thromboses [44; 54]. For these reasons, in recent years HCC patients are often managed by non-surgical methods such as transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or by local ablative therapies among which are percutaneous alcohol injection (PEI), cryotherapy, laser, microwave ablation (MWA) and radiofrequency thermal ablation (RFA) [4,34].

In this competitive arena, increasing attention and interest have been regarded to RFA as it represents relatively safe

ablation technique applicable for patients with limited liver reserve [10,38]. In addition, immune stimulatory activity of RFA in liver cancer made this technique a great novel focus of medical research in the field. Regarding to its low morbidity and mortality rates, effective tumor eradication and maximal preservation of normal tissue, RFA is increasingly applied not only in the treatment of HCC but also for other solid malignancies including renal cell carcinoma, lung cancer, prostate cancer, metastatic bone lesions, and others [25,41,48,72]. According to recent systemic reviews and clinical reports by us and others, patients undergoing RFA procedure demonstrate higher survival rate over the others with surgical resection when the tumor size is <3cm [8,10,38,39]. RFA is designed to destroy malignant tissue by delivering a high-frequency alternating current with ionic agitation and frictional heating through an active needle-electrode introduced into the neoplastic tissue itself [42]. In addition to cancer eradication, heat shock delivery and massive necrotic cell death by RFA favor wide spectrum tumor antigen release carried by heat shock proteins (HSPs) [42] (Fig. 1). HSPs also constitute natural adjuvants capable of activating DCs in the local environment. Work by us and others has demonstrated that individual chaperone proteins (HSP70, HSP90, GRP94/gp96, calreticulin) as well as their combination (chaperone-rich, cell lysate, CRCL) are capable of generating effective cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses as well as effector and memory CD4+ T cell infiltrates [21,22,32] (Fig. 1). Nevertheless recent reports using animal models and patients' samples have already demonstrated the beneficial effect of RFA on anti-cancer immune responses as a result of its adjuvant activity, these studies mainly focus on evaluating CTL responses with the minor attention regarded to the possible modulation of T helper populations [19,41,42].

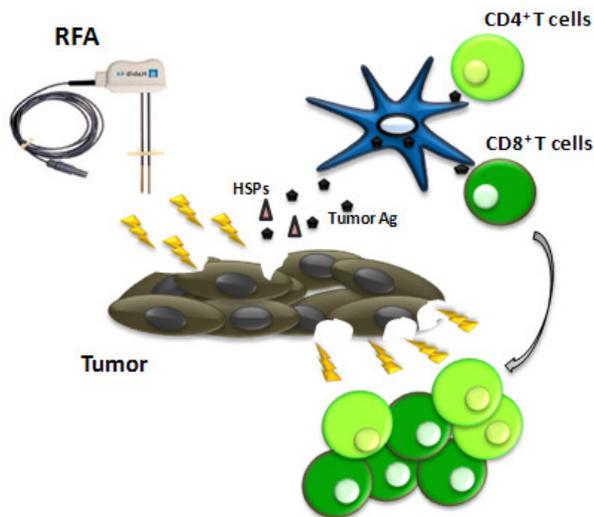


Fig.1. Immune response against tumor, generated due to RFA treatment

Radiofrequency thermal ablation (RFA) destroys tumor. Tumor antigens (tumor Ag) carried by heat shock proteins (HSPs) are presented via dendritic cells to CD4+ and

CD8+ T cells. Activated effector immune cells generate immune response against tumor.

Thus, by providing adjuvant/"danger" signals to the immune cells, a thermal ablation by virtue includes an active immunotherapeutic effect in cancer which demands further exploration, moreover that a therapeutic vaccination of HCC is still an awaited approach.

Bench-to-bedside immunotherapy

The primary goal of cancer immunotherapy is to promote tumor elimination through the activation of innate and adaptive immune responses. The identification of tumor specific antigens (TSA) and tumor associated antigens (TAA) have resulted in the development of rationally designed tumor peptide-based vaccines. The immunogenic motifs of such peptides are predicted to bind to MHC class I and II molecules leading to the efficient induction of CTL and consequent anti-tumor effects. Development of such personalized cancer vaccines has significantly advanced the field of immunotherapy for many solid tumors types [22]. In HCC, however, the most important limitation for progression of a tumor vaccine is the lack of tumor antigens that applies to both - TSA and TAA. AFP and GPC3 are two TAAs being currently tested in HCC patients in phase I/II clinical trials [5,23]. Epitope-optimized TAAs with cross-recognition of wild-type antigens have also been proposed to overcome the constraint of weak immune responses induced by native TAAs [18]. AFP and GPC3 DNA-based vaccines have also been successfully explored in murine models [33], though up to date no clinical trials are reported.

Currently, DC vaccines represent a major focus in cancer immunotherapy. DC play a central role in the initiation and regulation of tumor-specific immune response, as they are endowed with the unique potential to activate naive anti-tumor effector cells such as T and B lymphocytes, NKT or NK cells. In cancer, sufficient tumor antigen uptake and presentation is compromised by the deficiency in the DC system followed by the inadequate T lymphocyte priming and impaired recognition of malignant cells [15,16,50]. This scenario results in tumor progression and/or its recurrence after the surgical removal or chemo- or radiotherapy. DCs generated *ex vivo* and incubated with a source of tumor antigen(s) have been used both in animal models and in clinical trials for many tumors including HCC with, however, unsteady clinical outcomes [13,43,51]. Interestingly, some recent studies have also explored a combination of DC-based vaccination with local radiation or TACE [9,40], however, further studies are needed to advance the knowledge on this therapeutic approach.

Adaptive immune cell transfer is also considered to be a promising strategy in the management of solid tumors especially those refractory to conventional treatments. Lymphokine and cytokine activated NK cells have been evaluated in this regard [56], however, recent advances

diminished interest to this approach in comparison with clonally expended tumor-specific CTL therapy [23].

Prospective therapeutic strategies

Among developing T cell therapeutic approaches, engineering genetically redirected T cells by endowing them with chimeric antigen receptors (CAR-T cells) is rapidly emerging strategy for blood cancer and have proved curative efficacy in lymphoid [17,47] and myeloid leukemias [46]. Nonetheless the clinical competence of CAR-T cells stays negligible in solid tumors [23; 25]. Of note, no lessons have yet been provided in HCC. Interestingly, the main challenge that CAR-T cells meet in solid tumors is their insufficient migration. However, giving consideration to the inflammatory background of early stages of HCC, the recruitment of infused cells into target sites might diverge from the results obtained from other tumor settings. Besides the persistence, highly immunosuppressive environment in solid tumors also largely interferes with the functional activity of CAR-T cells – the lesson learned from many precedent immunotherapies including DC vaccines. In addition, this scenario also results in tumor progression and/or its recurrence after the surgical removal or chemo- or radiotherapy. Therefore, the most successful immunotherapy relies on the strategies endowed with the dual capability of inducing tumor-specific immune responses while overcoming the mechanisms of tolerance established by tumor.

Together with suppressing tumor-specific T effector responses, tumors further deviate their fate towards immunosuppressive profile. Among such mechanisms is the elevation of Treg frequency and function which are correlated with a poor prognosis in cancer patients, including ones suffering from HCC [11,20,29]. As a major obstacle for immunotherapy, Treg has been extensively studied over the last two decades. Treg impede anti-tumoral immune responses by suppressing the function of effectors CD4⁺, CD8⁺ and NK cells [49] and by inhibiting DC activation [26,37]. Therapeutic depletion or functional inactivation of Treg using drugs or antibodies has been shown to improve responses to cancer immunotherapy [22; 28]. Different strategies have thus been explored to deplete/inactivate Treg *in vivo*. CD25⁺ cell depletion using PC61 antibodies have shown a beneficial effect in a murine model of HCC [6]. However, this approach requires careful handling since Treg share the same surface markers (i.e. CD25) as activated conventional non-suppressive T cells. Nevertheless Treg targeting strategy, in combination with other immunotherapies or conventional treatments, represents the prospective new field in HCC.

In line of concept to modulate tumor environment together with cancer eradication, cytotoxic DC or killer DC (KDC) based vaccine may also be considered as a promising candidate [14,24,27] (Fig. 2). Our recent reports demonstrate that besides their cardinal antigen-presenting properties, DC can also function as direct tumor cell killers. The tu-

moricidal and immune activation properties of KDC have been investigated *in vivo* murine models [14] and *ex vivo* in human settings (patients at stage 4 incurable cancer) [24]. The tumor killing mechanism by these DC involves peroxynitrite release [14,24]. Importantly, after killing tumor cells, these cytotoxic DCs were able to activate tumor Ag-specific T lymphocytes [24]. Although KDC have not yet explored to HCC, these observations may open important new perspectives for their use in immunotherapy strategies for liver cancer.

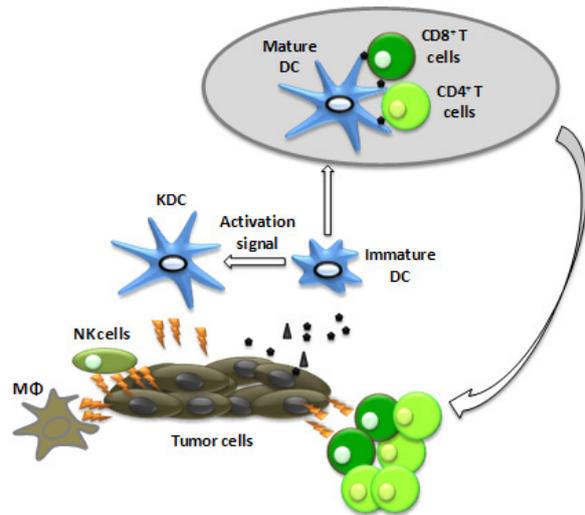


Fig. 2. KDC-based vaccine eradicates tumor as well as modulates tumor environment.

After killing tumor cells Killer dendritic cells (KDC) activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells. Activated T cells along with natural killer (NK) cells and macrophages (MF) mount immune response against tumor

In summary, further evaluation and standardization of such approaches are still to consider but may have the potential to significantly improve the outcome of HCC.

REFERENCES

1. Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013;13:123-135.
2. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol.* 2012; 39:410-433.
3. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut.* 2001; 48:251-259.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
5. Butterfield LH, Ribas A, Meng WS, Dissette VB, Amarnani S, Vu HT, Seja E, Todd K, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. T-cell responses to HLA-A*0201

- immunodominant peptides derived from alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:5902-5908.
6. Cany J, Tran L, Gauttier V, Judor JP, Vassaux G, Ferry N, Conchon S. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: is there a place for regulatory T-lymphocyte depletion? *Immunotherapy* 2011; 3:32-34.
 7. Carreno V, Bartolome J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev Med Virol.* 2008; 18:139-157.
 8. Chen MS, Peng ZW, Xu L, Zhang YJ, Liang HH, Li JQ. Role of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: experience of a cancer center in China. *Oncology*, 81 Suppl. 2013; 1:100-104.
 9. Chi KH, Liu SJ, Li CP, Kuo HP, Wang YS, Chao Y, Hsieh SL. Combination of conformal radiotherapy and intratumoral injection of adoptive dendritic cell immunotherapy in refractory hepatoma. *J Immunother.* 2005; 28:129-135.
 10. Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26:1354-1360.
 11. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004; 10:942-949.
 12. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, Rossi M, Corradini SG, Mennini G, Catalano C. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *European Radiology* 2013; 23:887-896.
 13. El Ansary M, Mogawer S, Elhamid SA, Alwakil S, Aboelkasem F, Sabaawy HE, Abdelhalim O. Immunotherapy by autologous dendritic cell vaccine in patients with advanced HCC. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139:39-48.
 14. Fraszczak J, Trad M, Janikashvili N, Cathelin D, Lakomy D, Granci V, Morizot A, Audia S, Micheau O, Lagrost L, Katsanis E, Solary E, Larmonier N, Bonnotte B. Peroxynitrite-dependent killing of cancer cells and presentation of released tumor antigens by activated dendritic cells. *J Immunol.* 2010; 184:1876-1884.
 15. Fricke I, Gabrilovich DI. Dendritic cells and tumor microenvironment: a dangerous liaison. *Immunol Invest.* 2006; 35:459-483.
 16. Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4:941-952.
 17. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, Teachey DT, Chew A, Hauck B, Wright JF, Milone MC, Levine BL, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *The New England journal of Medicine* 2013; 368:1509-1518.
 18. Hong Y, Peng Y, Guo ZS, Guevara-Patino J, Pang J, Butterfield LH, Mivechi NF, Munn DH, Bartlett DL, He Y. Epitope-optimized alpha-fetoprotein genetic vaccines prevent carcinogen-induced murine autochthonous hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59:1448-1458.
 19. Iida N, Nakamoto Y, Baba T, Nakagawa H, Mizukoshi E, Naito M, Mukaida N, Kaneko S. Antitumor effect after radiofrequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of CC Chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha. *Cancer Res.* 2010; 70:6556-6565.
 20. Janikashvili N, Bonnotte B, Katsanis E, Larmonier N. The dendritic cell-regulatory T lymphocyte crosstalk contributes to tumor-induced tolerance. *Clinical & developmental Immunology* 2011; 2011:430394.
 21. Janikashvili N, LaCasse CJ, Larmonier C, Trad M, Herrell A, Bustamante S, Bonnotte B, Har-Noy M, Larmonier N, Katsanis E. Allogeneic effector/memory Th-1 cells impair FoxP3+ regulatory T lymphocytes and synergize with chaperone-rich cell lysate vaccine to treat leukemia. *Blood* 2011; 117:1555-1564.
 22. Janikashvili N, Larmonier N, Katsanis E. Personalized dendritic cell-based tumor immunotherapy. *Immunotherapy* 2010; 2:57-68.
 23. Komori H, Nakatsura T, Senju S, Yoshitake Y, Motomura Y, Ikuta Y, Fukuma D, Yokomine K, Harao M, Beppu T, Matsui M, Torigoe T, Sato N, Baba H, Nishimura Y. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:2689-2697.
 24. Lakomy D, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, Audia S, Samson M, Ciudad M, Vinit J, Vergely C, Caillot D, Foucher P, Lagrost L, Chouaib S, Katsanis E, Larmonier N, Bonnotte B. Cytotoxic dendritic cells generated from cancer patients. *J Immunol.* 2011; 187:2775-2782.
 25. Lamers CH, Langeveld SC, Groot-van Ruijven CM, Debets R, Sleijfer S, Gratama JW. Gene-modified T cells for adoptive immunotherapy of renal cell cancer maintain transgene-specific immune functions in vivo. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56:1875-1883.
 26. Larmonier N, Cantrell J, Lacasse C, Li G, Janikashvili N, Situ E, Sepassi M, Andreansky S, Katsanis E. Chaperone-rich tumor cell lysate-mediated activation of antigen-presenting cells resists regulatory T cell suppression. *J Leukoc Biol.* 2008; 83:1049-1059.
 27. Larmonier N, Fraszczak J, Lakomy D, Bonnotte B, Katsanis E. Killer dendritic cells and their potential for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2009.
 28. Larmonier N, Janikashvili N, LaCasse CJ, Larmonier CB, Cantrell J, Situ E, Lundeen T, Bonnotte B, Katsanis E. Imatinib mesylate inhibits CD4+ CD25+ regulatory T cell activity and enhances active immunotherapy against BCR-ABL- tumors. *J Immunol.* 2008; 181:6955-6963.
 29. Larmonier N, Marron M, Zeng Y, Cantrell J, Romanoski A, Sepassi M, Thompson S, Chen X, Andreansky S, Katsanis E. Tumor-derived CD4(+)CD25(+) regulatory T cell suppression of dendritic cell function involves TGF-beta and IL-10. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56:48-59.

30. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52:762-773.
31. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Mussi A, Fontanini G, Ambrogi M, Franchini C, Cioni D, Fanucchi O, Gemignani R, Baldassarri R, Angeletti CA, Bartolozzi C. Radiofrequency ablation of lung malignancies: where do we stand? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004; 27:581-590.
32. Li G, Andreansky S, Helguera G, Sepassi M, Janikashvili N, Cantrell J, Lacasse CL, Larmonier N, Penichet ML, Katsanis E. A chaperone protein-enriched tumor cell lysate vaccine generates protective humoral immunity in a mouse breast cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:721-729.
33. Li SQ, Lin J, Qi CY, Fu SJ, Xiao WK, Peng BG, Liang LJ. GPC3 DNA vaccine elicits potent cellular antitumor immunity against HCC in mice. *Hepato-gastroenterology* 2014; 61:278-284.
34. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-1917.
35. Lopes AR, Kellam P, Das A, Dunn C, Kwan A, Turner J, Peppas D, Gilson RJ, Gehring A, Bertolotti A, Maini MK. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. *J Clin Invest.* 2008; 118:1835-1845.
36. Matuszewski M, Michajlowski J, Michajlowski I, Ruckermann-Dizurdzinska K, Witkowski JM, Biernat W, Krajka K. Impact of radiofrequency ablation on PBMC subpopulation in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2011; 29:724-730.
37. Misra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Cutting edge: human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol.* 2004; 172:4676-4680.
38. Mizandari M, Ao G, Zhang Y, Feng X, Shen Q, Chen M, Lau W, Nicholls J, Jiao L, Habib N. Novel percutaneous radiofrequency ablation of portal vein tumor thrombus: safety and feasibility. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2013; 36:245-248.
39. Mizandari M, Pai M, Xi F, Valek V, Tomas A, Quaretti P, Golfieri R, Mosconi C, Guokun A, Kyriakides C, Dickinson R, Nicholls J, Habib N. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation is a Safe Treatment for Malignant Biliary Obstruction: Feasibility and Early Results. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2012.
40. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126:2164-2174.
41. Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Arihara F, Kagaya T, Fushimi K, Kaneko S. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57:1448-1457.
42. Napoletano C, Taurino F, Biffoni M, De Majo A, Coscarella G, Bellati F, Rahimi H, Pauselli S, Pellicciotta I, Burchell JM, Gaspari LA, Ercoli L, Rossi P, Rughetti A. RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients. *International Journal of Oncology* 2008; 32:481-490.
43. Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, Torr EE, Ahmed F, Steele JC, Steven NM, Kerr DJ, Young LS, Adams DH. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49:124-132.
44. Park W, Chung YH, Kim JA, Jin YJ, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Lee YS, Kim PN, Sung KB. Recurrences of hepatocellular carcinoma following complete remission by transarterial chemoembolization or radiofrequency therapy: Focused on the recurrence patterns. *Hepatol Res.* 2013; 43(12):1304-12.
45. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2:533-543.
46. Pizzitola I, Anjos-Afonso F, Rouault-Pierre K, Lassailly F, Tettamanti S, Spinelli O, Biondi A, Biagi E, Bonnet D. Chimeric antigen receptors against CD33/CD123 antigens efficiently target primary acute myeloid leukemia cells in vivo. *Leukemia* 2014; 28:1596-1605.
47. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365:725-733.
48. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5:215-229.
49. Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, Caputo L, Song H, Basak S, Monos D, Peritt D, Marincola F, Cai D, Birebent B, Bloome E, Kim J, Berencsi K, Mastrangelo M, Herlyn D. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4+/CD25+ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor-beta. *Cancer Res.* 2002; 62:5267-5272.
50. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:685-711.
51. Tada F, Abe M, Hirooka M, Ikeda Y, Hiasa Y, Lee Y, Jung NC, Lee WB, Lee HS, Bae YS, Onji M. Phase I/II study of immunotherapy using tumor antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma. *International Journal of Oncology* 2012; 41:1601-1609.
52. Uemura M, Nouse K, Kobayashi Y, Tanaka H, Nakamura S, Higashi T, Ono T, Nakayama E, Hanafusa T, Shiratori Y. Identification of the antigens predominantly reacted with serum from patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2474-2479.
53. van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, Kwekkeboom J, Janssen HL. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40:738-746.
54. Wall WJ, Marotta PJ. Surgery and transplantation for hepatocellular cancer. *Liver Transpl.* 2000; 6:16-22.
55. Yoo YD, Ueda H, Park K, Flanders KC, Lee YI, Jay G, Kim SJ. Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. Role in HBV pathogenesis. *J Clin Invest.* 1996; 97:388-395.

56. Zamaï L., Cristina Ponti C., Mirandola P., Gobbi G., Papa S., Galeotti L., Cocco L., Vitale M. NK Cells and Cancer J Immunology 2007; 178(7):4011-4016.

57. Zhang Z, Zhang S, Zou Z, Shi J, Zhao J, Fan R, Qin E, Li B, Li Z, Xu X, Fu J, Zhang J, Gao B, Tian Z, Wang FS. Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients. Hepatology 2011; 53:73-85.

SUMMARY

HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CURRENT AND PROSPECTIVE IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGIES

¹Kikodze N., ¹Mazmishvili K., ²Iobadze M., ⁴Rekhviashvili Kh., ¹Nanava N., ¹Pantsulaia I., ³Mizandari M., ⁵Janikashvili N., ¹Chikovani T.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Immunology; ² Institute of Medical Biotechnology; ³Department of Radiology; ⁴Test-laboratory Ltd, Tbilisi; ⁵University of Burgundy, Faculty of Medicine, INSERM U1098, Dijon, France

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly lethal and the most common primary liver cancer with increasing worldwide incidence. Pathogenesis of HCC is immune mediated, however, not completely understood. Chronic low-grade inflammation alters both innate and adaptive immune responses. As a result tolerogenic environment is established in damaged organ. Up to date, incomplete understanding of HCC pathogenesis and the extend of biomarker variability among patients represent the major obstacle for early diagnosis and for the choice of effective treatment.

Among current treatment options for HCC, thermal ablation strategy, which in addition to cancer eradication provides adjuvant/"danger" signal to the patient's immune cells, has demonstrated its active immunotherapeutic effect. In ongoing phase I/II clinical trials, tumor antigen loaded dendritic cell (DC)-based vaccines as well as tumor-specific cytotoxic T cells are being tested. Genetically redirected T cell therapy and more refined autologous vaccines are still awaiting approaches in HCC.

The topic of this review focuses on current and bench-to bedside immunotherapeutic strategies for HCC and discusses their advantages and limitations in clinic. We also weight up several prospective immunotherapeutic approaches which in theory have the potential for further implication in HCC. Combination of the induction of effective antitumor immunity with the inhibition of the mechanisms of tumor-induced immunosuppression ought to be a key objective in these future developments.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Dendritic cells, DC vaccines, immunotherapy

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА: ТЕКУЩАЯ И ПЕРСПЕКТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

¹Кикодзе Н.О., ¹Мазмишвили К.Д., ²Иобадзе М.С., ⁴Рехвиашвили Х.Г., ¹Нанав Н.В., ¹Панцулаиа И.Дж., ³Мизандари М.Г., ⁵Джаникашвили Н.Н., ¹Чиковани Т.И.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент иммунологии; ²Институт медицинской биотехнологии; ³департамент радиологии; ⁴ООО Тест-лаборатория, Тбилиси; ⁵Университет Бургундии, факультет медицины, INSERM U1098, Дижон, Франция

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным первичным раком печени и характеризуется высокой летальностью. Патогенез ГЦК опосредован иммунными механизмами, однако, по сей день полностью не изучен. Происходящие в печени процессы хронического воспаления влияют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. В результате, в поврежденном органе устанавливается иммунологически толерантная среда. На сегодняшний день неполное понимание патогенных механизмов ГЦК и варибельность биомаркеров заболевания среди пациентов представляют серьезное препятствие для ранней диагностики и для выбора эффективного способа лечения.

Среди имеющихся на сегодняшний день вариантов лечения ГЦК - стратегия тепловой абляции, которая в дополнение к ликвидации опухоли, обеспечивает адьювантный сигнал «опасности» для иммунных клеток пациента, продемонстрировала свой активный иммунотерапевтический эффект. В текущей фазе I/II клинических исследований проходят испытание вакцины, основанные на опухолевых антигенах дендритных клеток, а также опухоль-специфические цитотоксические Т-клетки. В свою очередь, терапия генетически измененными Т-клетками и более эффективные аутологичные вакцины находятся в режиме испытания.

Тема данного обзора фокусируется на преимуществах и ограничениях новейших иммунотерапевтических стратегий терапии ГЦК в клинике. Авторами статьи дана оценка нескольким перспективным иммунотерапевтическим подходам, которые теоретически обладают потенциалом и могут быть использованы в дальнейшем для лечения ГЦК. Сочетание индукции эффективно-го противоопухолевого иммунитета с торможением

иммуносупрессивных механизмов, индуцированных опухолью, по всей вероятности, является ключевой задачей будущих разработок методов лечения ГЦК.

რეზიუმე

ჰეპატოცელულური კარცინომა: დღევანდელი და პერსპექტიული იმუნოთერაპია

¹ნ. ქიქოძე, ¹კ. მაზმიშვილი, ²მ. იობაძე,
⁴ხ. რეხვიაშვილი, ¹ნ. ნანავა, ¹ი. ფანცულაია,
³მ. მიზანდარი, ⁵ნ. ჯანიკაშვილი, ¹თ. ჩიქოვანი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იმუნოლოგიის დეპარტამენტი; ²სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ³რადიოლოგიის დეპარტამენტი; ⁴შპს ტესტ-ლაბორატორია, თბილისი; ⁵ბურჯუნდიის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, INSERM U1098, დიჟონი, საფრანგეთი

ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) ყველაზე მეტად გავრცელებული დიდი პირველადი სიმსივნეა, რომელსაც მაღალი ლეტალობა და შემთხვევათა ზრდის ტენდენცია ახასიათებს. HCC-ის პათოგენეზი იმუნური მექანიზმებით არის განპირობებული, თუმცა, სადღეისოდ ჯერ კიდევ სრულად შესწავლილი არ არის. დღევანდელ მდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესები ცვლის როგორც თანდაყოლილ, ასევე, ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს; შედეგად დაზიანებულ ორგანოში ტოლეროგენური გარემო ყალიბდება. დღემდე HCC-ის პათოგენეზური მექანიზმების არასრული ცოდნა

და პაციენტებს შორის დაავადების მარკერების მრავალფეროვნება ადრეული დიაგნოსტიკისა და ეფექტური მკურნალობის შერჩევისთვის ძირითად წინააღმდეგობას წარმოადგენს.

სადღეისოდ HCC-ის მკურნალობისთვის გამოიყენება რადიოსისთერული თერაპიული აბლაცია. ის პაციენტის იმუნური უჯრედების გასააქტიურებლად ადიუვანტური/„საშიში“ სიგნალის გენერაციას იწვევს. ამიტომ რადიოსისთერული თერაპიული აბლაციას, სიმსივნის ირადიაციის გარდა, იმუნოთერაპიული ეფექტი აქვს. I/II ფაზის კლინიკურ კვლევებში მიმდინარეობს სიმსივნური ანტიგენებით დატვირთული დენდრიტულ უჯრედებზე დამყარებული ვაქცინების და სიმსივნესპეციფიკური ციტოტოქსიკური T-უჯრედების გამოცდა. გენეტიკურად შეცვლილი T-უჯრედებით თერაპია და უფრო დახვეწილი აუტოლოგიური ვაქცინები კი გამოცდის რეჟიმში რჩება.

სტატიის ავტორების მიერ გაანალიზებულია ჰეპატოცელულური კარცინომის უახლესი იმუნოთერაპიული სტრატეგიების უპირატესობები და შეზღუდვები, შეფასებულია ზოგიერთი იმუნოთერაპიული მიდგომა, რომელიც მომავალში თეორიულად შეიძლება ჩართული იქნას HCC-ის მკურნალობაში.

ანტისიმსივნური მკურნალობის მთავარი სამომავლო ამოცანა ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის ინდუქციისა და სიმსივნის იმუნოლუპრესიული მექანიზმების დათრგუნვის ეფექტური კომბინაციის შემუშავებაა.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ СОСУДИСТОГО И КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ СУЛЬФАТОВ МЕДИ, ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА

Гринцова Н.Б., Васько Л.В., Киптенко Л.И., Гортинская А.Н., Муренец Н.А.

Сумской государственной университет, медицинский институт, кафедра патологической анатомии, Украина

Среди химических веществ, загрязняющих объекты производства и окружающей среды, тяжелые металлы и их соединения образуют особую группу токсикантов, которые негативно влияют на окружающую среду и непосредственно на самого человека [4,16]. Хроническое воздействие химических факторов (в частности, солей тяжелых металлов) в условиях производства, приводит,

в конечном счете, к интоксикации, как правило, сопровождающейся нежелательными изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы. [3]. Неотъемлемой составляющей нейротрофической системы головного мозга является баланс микроэлементов, действие которых на ЦНС разнообразно благодаря их участию практически во всех физиологических процессах. Баланс концентрации и

взаимоотношений макро- и микроэлементов в головном мозге может быть чувствительным и ранним индикатором патологических явлений, выполняя существенную роль в их патогенезе [12]. Железо - эссенциальный микроэлемент, структурный компонент белков, принимает участие в работе ферментативных систем, обеспечивающих системный и клеточный аэробный метаболизм, а также окислительно-восстановительный гомеостаз организма [18]. Железо является необходимым для формирования рецепторов дофамина в клетках мозга, отсутствие, или недостаток которых нарушает нормальное функционирование дофаминергических нейронов [13]. Признана роль накопления железа в развитии некоторых заболеваний ЦНС [11]. Цинк имеет стабилизирующее влияние на адреналин и норадреналин и за счет этого свойства играет важную роль в синаптической трансмиссии в центральной нервной системе [19]. Биологическая роль меди связана с ее участием в функционировании многих ферментов, гормонов, витаминов. Медь влияет на рост и развитие организма, различные виды обмена веществ, кроветворение, скелетообразование [17]. При хроническом токсическом воздействии меди на организм выявляются выраженные морфологические изменения в тканях головного мозга, легких и печени [10]. Проблеме мозгового кровообращения - нормального и измененного, посвящено огромное число работ физиологического и морфологического характера [6,7]. На сегодняшний день изучено негативное влияние комбинации солей цинка, хрома и свинца, а также меди, марганца и свинца на кору головного мозга и мозжечка [2]. Однако, не имеются работы по комбинированному воздействию сульфатов цинка, меди и железа на кору мозжечка, в частности, его микроциркуляторное русло и ганглионарные нейроны. Вопросам патогенеза, диагностики и лечения заболеваний микроциркуляторного русла мозжечка в настоящее время уделяется особое внимание, так как нарушение мозгового кровообращения занимают одно из первых мест среди причин смерти населения [1]. Кроме того, особенности механизма образования и морфологии гематом в мозжечке весьма интересны, учитывая особенности микровазкуляризации коры мозжечка, взаимоотношений между ганглиозными клетками и капиллярами коры мозжечка [5,14], своеобразием анатомического строения и топографии мозжечка [9]. Следовательно, влияние комбинации солей тяжелых металлов на сосудистый и клеточный компоненты коры мозжечка является актуальной проблемой и требует детального изучения.

Целью исследования является анализ морфологических и морфометрических перестроек сосудистого русла и клеток Пуркиньи коры мозжечка в условиях воздействия на организм сульфатов меди, цинка и железа.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 48 белых половозрелых крысах-самцах массой 200-250г, в возрасте 5-8 месяцев, которые были разделены на 4 группы. Лабораторные животные первой группы (кон-

трольной) содержались в обычных условиях вивария. Животные II-IV групп в течение 3 месяцев употребляли воду, насыщенную комбинацией солей тяжелых металлов: цинка ($ZnSO_4$) - 50 мг/л, меди ($CuSO_4$) - 20 мг/л и железа ($FeSO_4$) - 20 мг/л. Группы подопытных животных выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом спустя 30, 60 и 90 суток от начала эксперимента. Содержание животных и манипуляции над ними проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), директивы Совета Европы 86/609/ЕЕС (1986 г.) и др. Гистологические препараты изготовляли по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Общий морфологический анализ проводили посредством светооптического микроскопа «Микмед», с объективами $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, бинокляр 7,10. Для морфометрического анализа состояния гомоциркуляторного русла коры мозжечка использовали следующие количественные критерии: малый и большой диаметры сосудов, площадь и периметр поперечного сечения сосудов, толщина стенки сосуда, протяженность сосудов. Фотодокументирование полученных результатов проводили с помощью цифровой видеокамеры «Olimpus VX-41» (Япония) на персональном компьютере. Морфометрия гистологических препаратов проводилась на персональном компьютере с применением программы «Seo Image Lab.v.1.0.» (Sumy Electron Optics, 2008).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась посредством программы Statistica v.6 с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После 30-дневного срока употребления подопытными животными смеси сульфатов цинка, меди и железа мозжечок крыс макроскопически сохранял свое анатомическое строение. Но уже на первых сроках эксперимента наблюдаются довольно выразительные морфологические перестройки в сосудистом русле коры мозжечка дистонического характера. Отмечается расширение сосудов, нередко в сочетании с их спазмом, что приводит к расстройствам гемодинамики, а именно застою крови (преимущественно в венозном русле), полнокровию венозного русла и развитию гипоксии. Вследствие гипоксии резко увеличивается проницаемость сосудистой стенки, что ведет к образованию больших оптически прозрачных периваскулярных и перицеллюлярных пространств, заполненных отечной жидкостью. Нарушается нормальная морфология стенки сосудов, что проявляется, прежде всего, в отеке эндотелиоцитов, которые приобретают округлую форму, отечны, а их ядра выпячиваются в просвет сосуда, гиперхромны. Отмечается спонгиозность вещества мозжечка с формированием начальных этапов развития острого отека. Наблю-

Таблица 1. Изменения морфометрических показателей сосудов коры мозжечка половозрелых крыс в эксперименте ($M \pm m$), $n=6$

Показатель	Сроки эксперимента			
	Контрольные крысы	Эксперимент 30 суток	Эксперимент 60 суток	Эксперимент 90 суток
Большой диаметр сосудов (мкм)	15,924±4,36664	38,816±3,50727***	47,7718±4,26766***	46,963±4,89572***
Малый диаметр сосудов (мкм)	9,50298±1,9788	25,0366±2,47821***	23,4545±2,86763**	17,8726±2,32677*
Площадь поперечного сечения сосудов (мкм ²)	135,494±74,501	839,526±17,461***	710,742±12,821***	743,67±12,080***
Периметр поперечного сечения сосудов (мкм ²)	42,1185±11,110	110,048±11,821**	108,135±8,61656***	115,515±13,44**
Толщина стенки сосуда (мкм)	0,57012±0,1603	2,84356±0,2922***	3,16986±0,22297***	2,66318±0,30257***
Протяженность сосудов (мкм)	38,962±2,49584	54,6865±2,467**	97,7854±1,54889***	131,42±3,48331***

примечание : разность между показателями контроля и эксперимента * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

даются начальные этапы нарушения реологических свойств крови. Вены и венулы заполнены гомогенной бледно - розовой массой, отмечается, в основном, спазм гемокпилляров. Эритроциты полностью наполняют просвет сосудов, очень тесно прилегают друг к другу, контуры их четко очерченны, формируется стаз крови, агрегация эритроцитов, сладж-феномен. В редких сосудах усугубляются процессы проницаемости стенок сосудов и нарушения реологических свойств крови, что проявляется локальными диапедезными кровоизлияниями в ткань мозжечка. В отдельных случаях из просвета вен в ткань мозжечка, путем диапедеза, выходят эритроциты, без повреждения стенок сосудов (рис. 1). Вокруг сосудов отмечается неспецифическая пролиферативная реакция нейроглии на действие токсического агента в виде умеренного скопления клеток нейроглии в периваскулярных пространствах. Морфометрические показатели состояния микроциркуляторного русла коры мозжечка ярко подтверждают морфологические перестройки в сосудах. Так, на данном сроке эксперимента, достоверно растут, по сравнению с показателями интактных животных, все морфометрические показатели, характеризующие сосуды. Так, площадь поперечного сечения сосудов (мкм²) возрастает в 6,2 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$), периметр превышает показатели контрольных животных в 2,6 раза ($p \leq 0,01$). Большой и малый диаметры сосудов превышают свои показатели, соответственно, в 2,4 ($p \leq 0,01$) и 2,6 раза ($p \leq 0,001$). Морфометрический показатель толщины стенки сосудов возрастает в 5,6 раза ($p \leq 0,001$). Протяженность сосудов, после 30-дневного термина эксперимента, увеличивается в 1,4 раза в сравнении с контролем ($p \leq 0,01$) (таблица 1).

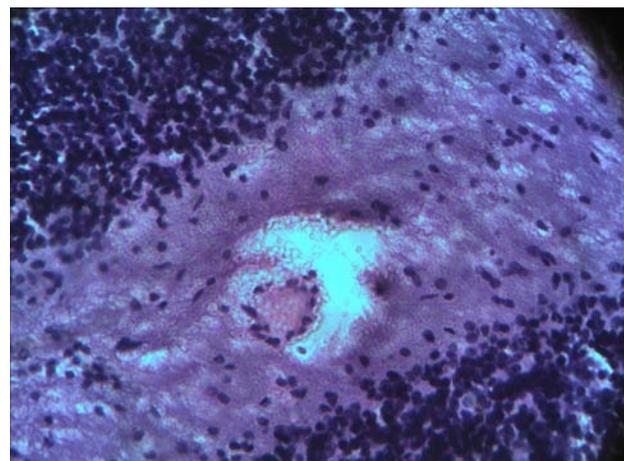


Рис. 1. Кора мозжечка крысы при повышенном потреблении солей тяжелых металлов в конце 30-дневного срока эксперимента. Образование периваскулярных пространств, заполненных транссудатом и эритроцитами. Окраска гематоксилином и эозином X400

Нарушения в сосудистом русле приводят к развитию тканевой гипоксии, к которой весьма чувствительны клетки Пуркинье, что объясняется особенностями ангиоархитектоники коры мозжечка. Это первые из клеток, реагирующие на действие повреждающего агента (соли тяжелых металлов), проникающие в кору мозжечка благодаря изменению степени проницаемости сосудистой стенки, то есть и гематоэнцефалического барьера для токсических веществ. Нарушается трансцеллюлярный транспорт для электролитов и кислорода. В организации ганглионарных нейронов развиваются неспецифические изменения полиморфного характера, которые, в боль-

Таблица 2. Изменения морфометрических показателей клеток Пуркинью коры мозжечка половозрелых крыс в эксперименте ($M \pm m$), $n=6$

Показатель	Возраст животных					
	Контр. крысы 5 мес.	Эксперимент 30 суток	Контр. крысы 6 мес.	Эксперимент 60 суток	Контр. крысы 7 мес.	Эксперимент 90 суток
Площадь сечения тел нейронов (мкм^2)	231,99± 15,444	658,014± 32,6721 ***	406,873± 31,544	630,312± 39,3586**	513,133± 33,816	708,769± 33,0757**

примечание: разность между показателями контроля и эксперимента * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

шинстве случаев, являются обратимыми, в виде острого отека и ишемических изменений с прогрессирующими признаками дистрофии (гомогенизирующее расщепление клеток Пуркинью). Перикарионы клеток в состоянии острого отека несколько увеличены в размерах, контуры клеток нечеткие, верхушечный дендрит не контурируется. Цитоплазма и ядра ганглионарных клеток, в основном, гиперхромны. Нейроны с признаками деструктивных изменений, имеют бледную, однородную цитоплазму, тигроид которых подлежит частичному, или полному хроматолизу. Цитоархитектоника клеток сохранена, но в некоторых полях зрения обнаруживаются отдельные зоны выпадения ганглионарных клеток. Согласно данным морфометрических исследований, площадь сечения тел нейронов увеличивается в 2,8 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$) (таблица 2).

С увеличением сроков опыта, на 60 сутки эксперимента, наблюдается углубление морфологических изменений в сосудистом русле и клетках Пуркинью. В дальнейшем наблюдается полнокровие сосудов, которое сопровождается явлениями стаза и сладжа эритроцитов, что является свидетельством замедления интрацеребрального кровотока. К указанным признакам застоя крови, в результате гипоксического повреждения гематоэнцефалического барьера, присоединялись явления внутрисосудистой седиментации плазмы крови и множественные периваскулярные диапедзные кровоизлияния (без явлений морфологически обнаруживаемого разрыва стенки мозговых сосудов). На некоторых участках ткань мозжечка подвергается геморрагической инфильтрации, с диапедзным пропотеванием эритроцитов через базальную мембрану капилляров. Об этом свидетельствуют расширенные периваскулярные пространства, заполненные плазмой и форменными элементами крови. Этот факт может рассматриваться как свидетельство повышения сосудисто-тканевой проницаемости на фоне длительно протекающей ишемии головного мозга. На этих сроках опыта наблюдается наибольшая степень нарушения компактности мозговой ткани в виде ее отека и разрыхления. На микроскопических препаратах видны множественные щелевидные оптически пустые периваскулярные и перичеселлярные пространства. В некоторых полях зрения участки коры оказываются густо заполненными округло-овальными «пустотами»,

заполненными трансудатом. Морфометрические показатели, характеризующие сосуды, и в дальнейшем достоверно превышают таковые интактных животных. Так, площадь поперечного сечения сосудов (мкм^2) возрастает в 5,2 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$), периметр сосудов превышает показатели контрольных животных в 2,6 раза ($p \leq 0,001$). Большой и малый диаметры сосудов превышают свои показатели, соответственно, в 3 ($p \leq 0,001$) и 2,5 раза ($p \leq 0,01$). Морфометрический показатель толщины стенки сосудов возрастает в 6,2 раза ($p \leq 0,001$). Протяженность сосудов, после 60-дневного термина эксперимента увеличивается в 2,5 раза в сравнении с контролем ($p \leq 0,001$) (таблица 1). Описанные изменения нарушают микроциркуляцию в коре мозжечка и функцию окружающих нейронов. Именно на этих сроках опыта проявляется и достаточно выразительный цитотоксический эффект солей тяжелых металлов, выражающийся в дистрофических и некробиотических изменениях ганглионарных нейронов. Появляются нейроны, которые находятся в состоянии кариоцитолита и кариолизиса с образованием клеток-теней. Нарушается цитоархитектоника коры мозжечка, уменьшается количество нейронов на единицу площади с образованием множественных очагов выпадения клеток Пуркинью различной протяженности (рис. 2). В большинстве участков мозжечка прослеживается миграция клеток-зерен не только в ганглионарный, но и в молекулярный слой. Усиливаются перичеселлярный и периваскулярный отеки. Согласно данным морфометрических исследований, площадь сечения тел нейронов увеличивается в 1,54 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$) (таблица 2).

На 90 сутки эксперимента в сосудистом русле коры мозжечка преобладают процессы венозного застоя крови, сопровождающиеся венозным полнокровием, расширением сосудов и последующими процессами нарушения реологических свойств крови. Сосуды мягкой мозговой оболочки полнокровны. Вследствие дальнейшего токсического действия на эритроциты тяжелых металлов наблюдается внутрисосудистая агрегация эритроцитов («зернистый ток крови»), вызывая стаз крови. На некоторых участках возникает «гомогенизация крови». Эти факторы в комплексе снижают нормальную текучесть крови в микрососудах, замедляя кровоток. В результате дальнейшего

гипоксического повреждения сосудистой стенки и изменения структуры стенок сосудов происходит разрыв стенки сосудов с множественными кровоизлияниями в кору мозжечка (рис. 3). Как и на предыдущих сроках эксперимента, морфометрические показатели, характеризующие сосуды, и в дальнейшем достоверно превышают показатели интактных животных. Площадь поперечного сечения сосудов (мкм^2) возрастает в 5,5 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$), периметр сосудов превышает показатели контрольных животных в 2,7 раза ($p \leq 0,01$). Большой и малый диаметры сосудов превышают свои показатели, соответственно, в 2,9 ($p \leq 0,001$) и 1,9 раза ($p \leq 0,05$). Морфометрический показатель толщины стенки сосудов возрастает в 5,2 раза ($p \leq 0,001$). Протяженность сосудов, после 90-дневного термина эксперимента, увеличивается в 3,4 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$) (таблица 1). Вследствие компенсаторно-приспособительных явлений, анатомических и физиологических факторов и «сосудистых механизмов» регулирования мозгового кровообращения происходит уменьшение отечных явлений в коре мозжечка: значительно уменьшаются периваскулярный и перичеселлюлярный отек и степень нарушения компактности вещества мозжечка. Указанный факт, безусловно, положительно влияет на состояние части ганглионарных нейронов. В отдельных нейронах наблюдается хорошо контурированный верхушечный дендрит, цитоплазма - нормохромная, ядра окрашены гиперхромно, деформированы.

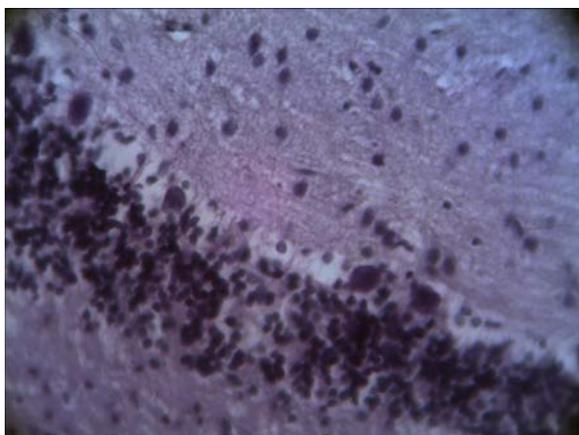


Рис. 2. Кора мозжечка крысы при повышенном потреблении солей тяжелых металлов в конце 60-дневного срока эксперимента. Образование множественных очагов выпадения клеток Пуркинье. Окраска гематоксилином и эозином. X400

Так, по данным морфометрических исследований, площадь сечения тел нейронов увеличивается лишь в 1,4 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$) (таблица 2). Однако, большая часть нейронов все же находится в состоянии дистрофических и некробиотических изменений, с нарушением citoархитектоники клеток Пуркинье, образованием очагов выпадения клеток.

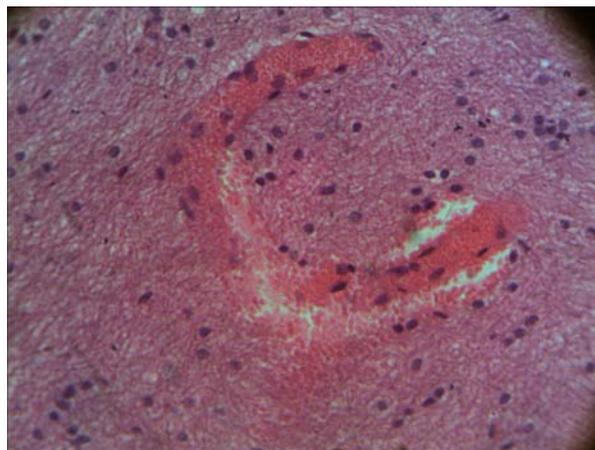


Рис. 3. Кора мозжечка крысы при повышенном потреблении солей тяжелых металлов в конце 90-дневного срока эксперимента. Разрыв стенки сосуда с кровоизлиянием в кору мозжечка. Окраска гематоксилином и эозином. X400

Таким образом, хроническое суммарное воздействие солей тяжелых металлов (сульфатов меди, цинка и железа) на кору мозжечка половозрелых крыс вызывает в микроциркуляторном русле и ганглионарных нейронах мозжечка широкий спектр морфологических изменений - от пограничных обратимых до деструктивных, необратимых. Эти процессы продолжают во времени и имеют сложный фазовый характер. Степень выраженности морфологических перестроек находится в прямой зависимости от сроков эксперимента. В ранние сроки эксперимента морфологические изменения начинаются с расстройств кровообращения, вызывающих обратимые изменения неспецифического характера в ганглионарных нейронах. Морфологические перестройки сосудистого русла носят неспецифический полиморфный характер и нарушают кровенаполнение сосудов (в основном, венозного русла), изменяют реологические свойства крови и увеличивают проницаемость стенок сосудов с образованием кровоизлияний и геморрагической инфильтрации ткани мозжечка. В патогенезе выявленных нарушений, вероятнее всего, ведущую роль играет гипоксия. Увеличение продолжительности эксперимента вызывает постепенный, нарастающий рост проницаемости сосудистой стенки, то есть и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в целом, развитие острого отека и множественных кровоизлияний в кору мозжечка. Морфологические перестройки ганглионарных нейронов, на последних сроках опыта, свидетельствуют о развитии полиморфных дистрофических, атрофических и деструктивных процессов, большинство из которых являются необратимыми, несмотря на репаративную, компенсаторно-приспособительную активность части клеток Пуркинье. Согласно мнению некоторых авторов [8], именно увеличение проницаемости ГЭБ способствует про-

никновению тяжелых металлов в ЦНС, развитию отека вещества мозжечка и играет ведущую роль в патогенезе таких заболеваний, как энцефалопатия, повышение внутричерепного и ликворного давления. Несомненно, нельзя не исключать, как патогенетический фактор, и роль тяжелых металлов в развитии острых, либо хронических мозжечковых дисфункций и мозжечковых атаксий, в частности, кровоизлияний в мозжечок [1,9,15]. Проведенный морфометрический анализ подтверждает изменения, выявленные при световой микроскопии. Полученные нами морфометрические данные указывают на сложный фазовый характер течения морфологических изменений в мозжечке, с наибольшей выраженностью на 60 сутки эксперимента и компенсаторно-приспособительными изменениями в коре мозжечка в конце 90 суток эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминофф М.Дж., Гринберг Д.А., Саймон Р.П. Клиническая неврология. М.: Медпресс-Информ; 2009: 147-149.
2. Гринцова Н.Б. Морфологічні та цитохімічні зміни в тканинах головного мозку щурів за умов впливу на організм солей важких металів: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. Біол. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія». Луганськ: 2012; 21.
3. Губар І.В., Козлов К.П., Левченко І.Л. Вплив низьких доз сполук свинцю, ртуті та марганцю на географічні показники білих щурів в залежності від віку. Современные проблемы токсикологии 2007; - 4: 8-10.
4. Дмитруха Н.М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію(огляд літератури). Современные проблемы токсикологии 2009; 1: 4-9.
5. Дюбенко К.А. Микроваскуляризация и взаимоотношения между ганглиозными клетками и капиллярами коры мозжечка. Архив анатомии гистологии и эмбриологии 1974; 2: 37-41.
6. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга. Киев: Здоровья; 1988: 180.
7. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина; 1975: 234.
8. Кривдина Л.В. Особенности изменений сосудистой тканевой проницаемости при экспериментальной свинцовой интоксикации: автореф. дис. на стиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 765 «Патологическая физиология». Алма-Ата: 1970; 28.
9. Ложникова С.М. К патогенезу морфологических изменений при кровоизлияниях в мозжечок. Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 1971; 8: 1192-1198.
10. Марцонь Л.В., Корнута Н.О. Роль міді в процесі ембріонального розвитку. Современные проблемы токсикологии 2005; 2: 30-32.
11. Михайлик О.М., Лубянова І.П. Нові напрям-

ки в діагностиці вторинного гемахроматозу, який розвивається в умовах підвищеного надходження заліза в організм. Современные проблемы токсикологии 2001; 4: 70-76.

12. Родинський О.Г., Козлова Ю.В. Зміни мікроелементного складу головного мозку в умовах експериментальної міокардіальної дисфункції. Патологія 2014; 3: 39-41.
13. Третьякова О.С. Физиологическая роль железа в организме человека. Дитячий лікар 2013; 1: 14-18.
14. Хубутія Б.И., Соловьев С.В., Герасин С.П. Особенности кровоснабжения мозжечка. Рос. мед. биол. Вестник. 2001; 3-4: 65-67.
15. Хузина Г.Р. Поздние приобретенные мозжечковые дегенерации. Неврологический вестник 2008; 3: 78-82.
16. Koller L.D. Immunotoxicology of heavy metals. Int. J. Immunopharmacol. 1980; 2: 269-279.
17. Prabodh S., Prakash D.S., Sudhakar G. et al. Status of copper and magnesium levels in diabetic nephropathy cases: a case-control study from South India. Biol. Trace Elem. Res. 2011; 142(1): 29-35.
18. Umamaheswari K. Iron and zinc deficiency in children - reply. Indian Pediatr. 2011; 48(9): 742-744.
19. Wieringa F., Berger J., Dijkhuizen M.A. et al. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in Southeast Asia. J. Nutrition. 2007; 137(2): 466-471.

SUMMARY

MORPHOFUNCTIONAL ADJUSTMENT VASCULAR AND CELLULAR COMPONENTS OF THE CEREBELLAR CORTEX IN EXPOSURE TO BODY SULFATES OF COPPER, ZINC AND IRON

Grintsova N., Vasko L., Kiptenko L., Gortinsky A., Murenets N.

Sumy State University, Medical Institute, morbid anatomy department, Ukraine

In order to analyze the morphological and morphometric reconstructions of the vascular bed, and Purkinje cells of the cerebellar cortex of rats in long-term action (for 90 days) on the body of sulphates of copper, zinc and iron, an experiment was conducted on 48 adult white male rats weighing 200-250 g in age 5-7 months. We used anatomical, morphometric, statistical and common methods of microanatomical research. It was found that the combined effect on the body of sulphates of copper and zinc, and iron in the cerebellum has enough expressive toxicity, which affects the condition of the vascular bed, and Purkinje cells. The degree of morphological transformations is in direct proportion to the duration of the experiment. In the pathogenesis of violations leading role played by hypoxia, develop signs of swelling of the cerebellar cortex

with signs hemorrhagic infiltration, the severity of which is maximum on the 60th day of the experiment.

Keywords: cerebellum, salts of heavy metals, microcirculation, ganglion neurons, morphometric parameters, vascular permeability.

РЕЗЮМЕ

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ СОСУДИСТОГО И КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ СУЛЬФАТОВ МЕДИ, ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА

Гринцова Н.Б., Васько Л.В., Киптенко Л.И.,
Гортинская А.Н., Муренец Н.А.

Сумской государственной университет, медицинский институт, кафедра патологической анатомии, Украина

С целью проведения анализа морфологических и морфометрических перестроек сосудистого русла и клеток Пуркинью коры мозжечка крыс в условиях длительного действия (в течение 90 суток) на организм сульфатов меди, цинка и железа проведен эксперимент на 48 белых половозрелых крысах-самцах массой 200-250г, в возрасте 5-7 месяцев. Применялись анатомические, морфометрические, статистические и общепринятые методики микроанатомического метода исследования. Установлено, что комбинированное воздействие на организм сульфатов меди, цинка и железа оказывает на мозжечок весьма выраженный токсический эффект, что отрицательно сказывается на состоянии сосудистого русла и клеток Пуркинью. Степень выраженности морфологических перестроек находится в прямой зависимости от сроков эксперимента. В патогенезе выявленных нарушений ведущую роль играет гипоксия, развиваются явления отека коры мозжечка с признаками геморрагической инфильтрации, степень выраженности которого максимальна на 60 сутки эксперимента.

რეზიუმე

ნათხემის ქერქის სისხლძარღვთა და უჯრედული კომპონენტების მორფოფუნქციური გარდაქმნის თავისებურებები სპილენძის, ცინკისა და რკინის სულფატების ორგანიზმზე ზემოქმედების პირობებში

ნ. გრინცოვა, ლ. ვასკო, ლ. კიპტენკო,
ა. გორტინსკაია, ნ. მურენეცი

სუმის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი,
უკრაინა

სხვადასხვა საწარმოო პროცესის განხორციელება ხშირად მოითხოვს ქიმიური აგენტების, მათ შორის მძიმე მეტალების, მარილების გამოყენებას, რაც, თავის მხრივ, ქმნის ამ ნივთიერებებით მომუშავე პერსონალის ქრონიკული ინტოქსიკაციის საშიშროებას.

აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს იმის დადგენა, თუ რამდენად დატვილია თავის ტვინის ქსოვილებში მაკრო- და მიკროელემენტების ბალანსი, რამეთუ ქრონიკული ინტოქსიკაციის პირობებში იგი მნიშვნელოვნად ირღვევა. ეს ტესტი ზედმიწევნით მგრძობიარეა და შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პათოლოგიური პროცესის ადრეული დადგენისათვის.

სტატიის ავტორების მიერ ამ კუთხით შესწავლილია ნათხემის ქერქის სისხლძარღვთა და უჯრედული კომპონენტების მორფოფუნქციური გარდაქმნის თავისებურებები ორგანიზმზე სპილენძის, ცინკისა და რკინის სულფატების ზემოქმედების პირობებში. კვლევის პროცესში გამოყენებული იყო ანატომიური, მორფომეტრიული, სტატისტიკური მეთოდები.

კვლევის პროცესში დადგინდა, რომ მძიმე მეტალების სულფატების კომბინაციის უარყოფითი გავლენა განსაკუთრებით გამოხატულია ნათხემის ქერქის მიმართ.

РЕАКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ИХ ОНТОГЕНЕЗА

¹Худавердян А.Д., ²Сароян М.Ю., ²Худавердян Д.Н.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии N2; ²кафедра физиологии, Армения

В последние годы среди населения всего мира наблюдается неуклонный рост сердечно-сосудистых, нейропсихических, онкологических, эндокринных и других болезней цивилизации, важнейшей причиной развития которых считается все возрастающее воздействие на организм человека различных факторов окружающей среды. Изучение проблемы взаимодействия развивающегося организма с факторами внешней среды, выяснение общих и частных механизмов адаптации к повреждающим воздействиям на ранних и поздних этапах онтогенеза остается одним из приоритетных направлений современной физиологии. Особо пристальное внимание обращено на вопрос о пренатальном воздействии стрессирующих факторов. Так, стресс, перенесенный матерью во время беременности, оказывает существенное влияние на формирование адаптивных возможностей организма потомства [6,14], психоэмоциональный статус [1,16], процессы полового созревания и функционирование репродуктивной системы [9,11]. Многочисленные данные, полученные в результате экспериментальных и клинических исследований, свидетельствуют, что факторы окружающей среды уже на ранних этапах жизни мощно воздействуют на развивающиеся системы, изменяя их структуру и функционирование на протяжении всей жизни. Как известно, уменьшение длительности, а также качества жизни непосредственно связано с ростом числа различных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых, в патогенезе которых лежит стресс [2,7,8,17]. Высказывается предположение, что внутриутробное воздействие глюкокортикоидов может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [10,13]. Эта проблема по сей день мало изучена, тогда как ее решение может способствовать пониманию механизмов и закономерностей формирования патологических состояний у особей, перенесших стресс во время внутриутробного развития. Остается малоизученным в какой степени пренатальный стресс может модифицировать реактивность сердечно-сосудистой системы у взрослых особей.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения срочных адаптивных реакций у пренатально стрессированных крыс в позднем периоде их постнатального развития.

Материал и методы. Исследования проведены на 22 белых беспородных крысах 6 месяцев спустя после

рождения. Крысы были разделены на две группы: контрольную - крысы, неперенесшие пренатального стресса (n=11) и опытную - пренатально стрессированную (n=11) 6 месяцев спустя после рождения. Крысы содержались в обычных условиях вивариума с температурой воздуха, поддерживаемой на уровне 20-22°C, т.е. в пределах термонейтральной зоны для крыс. Животные получали полноценный рацион и использовались в экспериментах после 1-2-недельной адаптации к условиям вивария. Пренатально стрессированные крысы являлись потомками беременных крыс, которые в течение всего периода беременности подвергались воздействию хронического психоэмоционального стресса, включающего в себя сочетанное воздействие двух экзогенных факторов - звукового и светового раздражителей. Параметры экспозиции: звук – мощностью 70 дБ, частотой 4 кГц, свет – частотой 13 Гц, длительностью воздействия 350 сек. с интервалами между воздействиями в 15000 сек. (6 экспозиций за сутки в течение всей беременности).

Максимальное ограничение двигательной активности (иммобилизация) экспериментальных животных осуществлялось путем их помещения в специальные пластиковые панели (размеры: длина – 18 см, высота – 7 см, ширина – 4 см), которые полностью ограничивали движения животного в пространстве, сроком на 5 ч., 24 ч. и 48 ч., который соответствует фазам развития стресса (тревога, резистентность и истощение).

У крыс обеих групп до и в различные сроки (5, 24, 48 часов) после иммобилизации регистрировались показатели сердечно-сосудистой системы: систолическое давление, диастолическое давление и частота сердечных сокращений. Регистрация артериального давления и частоты сердечных сокращений проводилась манжетным методом, который является самым распространенным методом непрямого измерения показателей сердечно-сосудистой системы у животных [12,15]. Для регистрации показателей деятельности сердечно-сосудистой системы использовали манометр с хвостовой манжеткой фирмы LETICA (модель LE 5001, Испания, 2002г).

Полученные результаты статистически обрабатывались с применением пакета программ “Statistica 10”. Использовались стандартные показатели вариационной статистики, такие как среднее значение (M), стандартное отклонения среднего значения (m). Для

Таблица. Показатели частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давлений у неперенесших (контроль) и перенесших (опыт) пренатальный стресс крыс в различные сроки после их иммобилизации

Показатели	Группы животных	Сроки иммобилизации			
		до иммобилизации	5 ч. спустя после иммобилизации	24 ч. спустя после иммобилизации	48 ч. спустя после иммобилизации
частота сердечных сокращений (уд/мин)	Контроль	400,1±7,91	457,0±8,30 p<0,001	413,1±8,51 p>0,05	382,3±8,61 p>0,05
	Опыт	428,6±5,64	405,1±4,90 p ₁ <0,01	417,0±9,09 p ₁ >0,05	418,4±10,63 p ₁ >0,05
			p ₂ <0,05	p ₂ <0,001	p ₂ >0,05
систолическое давление (мм рт.ст.)	Контроль	135,4±2,85	148,2±2,10 p<0,01	159,1±5,77 p<0,05	152,7±5,48 p<0,01
	Опыт	134,4±2,88	125,3±2,17 p ₁ <0,05	144,01±1,60 p ₁ <0,01	150,3±8,20 p ₁ <0,05
			p ₂ >0,05	p ₂ <0,001	p ₂ <0,05
диастолическое давление (мм рт.ст.)	Контроль	104,4±6,17	117,8±4,55 p<0,05	92,7±5,90 p>0,05	110,8±5,72 p>0,05
	Опыт	98,1±5,47	87,01±4,32 p ₁ >0,05	113,7±1,68 p ₁ <0,05	108,4±4,79 p ₂ >0,05
			p ₂ >0,05	p ₂ <0,001	p ₂ <0,01

примечание: p и p₁ - показатели достоверности для каждой группы, рассчитанные по горизонтали, т.е. путем сравнения данных до и в различные сроки после иммобилизации;

p₂ - показатели достоверности рассчитанные по вертикали,

т.е. путем сравнения данных контрольной и опытной групп; (в контроле и опыте n=11)

определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считались данные при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что иммобилизация животных сопровождается изменениями показателей систолического, диастолического давлений и частоты сердечных сокращений: так, у крыс контрольной группы величина систолического давления до начала иммобилизации, т.е. в покое составила, в среднем, 135,4±2,85 мм рт. ст., что согласуется с аналогичными данными, представленными в литературе [5]. 5 часов спустя после пребывания животного в пластиковом пенале систолическое давление повысилось и составило 148,2±2,10 мм рт. ст. (p<0,01), 24 часа спустя – 159,1±5,77 мм рт. ст. (p<0,05), а 48 часов – 152,7±5,48 мм рт. ст. (p<0,01). Величина диастолического давления в покое составила 104,4±6,17 мм рт. ст., что также совпадает с данными некоторых авторов [4]. 5, 24 и 48 часов спустя диастолическое давление составило соответственно: 117,8±4,55 мм рт. ст. (p<0,05), 92,7±5,90 мм рт. ст. (p>0,05) и 110,8±5,72 мм рт. ст. (p>0,05), что в целом свидетельствует о повышении у контрольной группы животных систолического и диастолического давлений при воздействии стресс-фактора.

У пренатально стрессированных крыс систолическое давление в покое составило 134,4±2,88 мм рт. ст., 5 ча-

сов спустя после пребывания животного в пластиковом пенале понизилось и составило 125,3±2,17 мм рт. ст. (p<0,05), а спустя 24 и 48 часов повысилось и составило соответственно 144,01±1,60 мм рт. ст. (p<0,01) и 150,31±8,20 мм рт. ст. (p<0,05). Величина диастолического давления в покое соответствовала 98,1±5,47 мм рт. ст., 5 часов спустя также понизилась до 87,01±4,32 мм рт. ст. (p>0,05), а 24 и 48 часов спустя повысилась и составила, соответственно, 113,7±1,68 мм рт. ст. (p<0,05) и 108,4±4,79 мм рт. ст. (p>0,05). Таким образом, у пренатально стрессированных крыс величина систолического и диастолического давлений в покое, в целом, аналогична значениям систолического и диастолического давлений контрольной группы, однако, реакция сердечно-сосудистой системы пренатально стрессированных крыс отличается от таковой у пренатально не стрессированных животных. Если спустя 5 часов после воздействия, т.е. в I стадии развития стресс-реакции у крыс контрольной группы уровень систолического и диастолического давлений повышен, то у крыс экспериментальной группы реакция сердечно-сосудистой системы характеризуется понижением указанных значений с последующим повышением диастолического давления спустя 24 (II стадия стресса) и 48 часов (III стадия стресса).

Заслуживают внимания данные по регистрации частоты сердечных сокращений у тех же крыс. Проведенные исследования показали, что частота сердечных сокра-

щений у крыс контрольной группы в покое колебалась в пределах 350-442 уд/мин., составляя в среднем $400,1 \pm 7,91$ уд/мин, что согласуется с аналогичными данными литературы [3]. Из таблицы явствует, что спустя 5 часов максимального ограничения двигательной активности частота сердечных сокращений у контрольных крыс резко возрастает, достигая $457,0 \pm 8,30$ уд/мин ($p < 0,001$), а спустя 24 и 48 часов начинает постепенно понижаться, доходя до $413,1 \pm 8,51$ уд/мин ($p > 0,05$) и $382,3 \pm 8,61$ уд/мин ($p > 0,05$), соответственно.

Интересно, что у пренатально стрессированных крыс частота сердечных сокращений в покое была несколько выше, чем у животных контрольной группы, составляя $428,9 \pm 5,64$ уд/мин ($p < 0,05$). Дальнейшее исследование показателей частоты сердечных сокращений у этих животных после иммобилизации выявило ее понижение до $405,1 \pm 4,90$ уд/мин ($p < 0,01$) к пятому часу, с последующим учащением 24 и 48 часов спустя, соответственно, до $417,0 \pm 9,09$ уд/мин ($p > 0,05$) и $418,4 \pm 10,63$ уд/мин ($p > 0,05$), что ниже показателей, зарегистрированных у пренатально стрессированных крыс в покое. Сравнение показателей динамики изменений частоты сердечных сокращений в каждой из исследуемых групп животных выявило повышение частоты сердечных сокращений у крыс контрольной группы и понижение у пренатально стрессированной группы, что, по всей вероятности, указывает на относительную ареактивность к действию стресса сердечно-сосудистой системы перенесших пренатальный стресс крыс, о чем свидетельствуют результаты сравнительного статистического анализа регистрируемых показателей деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс контрольной и опытной групп (сравнение данных по вертикали). Данные свидетельствуют, что у перенесших пренатальный стресс крыс регистрируемые показатели систолического и диастолического давлений как до (в покое), так и во все сроки после иммобилизации, в основном, оказались ниже таковых, зарегистрированных у крыс контрольной, пренатально не стрессированной группы. Аналогичным образом уменьшается и величина частоты сердечных сокращений у пренатально стрессированных крыс через 5 часов иммобилизации.

Таким образом, полученные в результате исследований данные показали, что максимальное ограничение двигательной активности (иммобилизация) пренатально стрессированных крыс сопровождается уменьшением величин регистрируемых показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о понижении у этих животных реактивности сердечно-сосудистой системы, а соответственно и приспособительной способности к действию стрессогенных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батуев А.С., Полякова О.Н., Александров А.А. Влияние «социального стресса» во время беременности крысы на уровень тревожности потомства. Журн. ВНД им. И.П. Павлова. 2000; 50(2): 281-286.
2. Димитриев Д.А., Димитриев А.Д., Саперова Е.В., Карпенко Ю.Д. Влияние экзаменационного стресса на показатели системы внешнего дыхания студентов. Институт возрастной физиологии 2011; 1: 22-29.
3. Кошарская И.Л., Мезенцева Л.В., Звягинцева М.А., Каштанов С.И. Влияние эмоционального стресса на вариабельность сердечного ритма у крыс. Российский физиологический журнал 2001; 12: 1626-1633.
4. Мурашев А.Н. Разработка и оценка адекватности *in vivo* моделей для исследования сердечно-сосудистой системы. Автореф. дисс... д-ра биол. наук. М.: 2007: 43.
5. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Матинян Л.А., Григорян Ш.В., Никогосян Т.Г., Арутюнян А.З., Нурбекян Л.В. Влияние базилика лимонного на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у крыс в норме и при стрессе. Биолог. журн. Армении 2008; 1-2 (60): 125-129.
6. Судаков К.В. Механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: преимущества индивидуального подхода. Вестник РАМН 1998; 98(8): 8-12.
7. Щербатых Ю.В. Вегетативные проявления экзаменационного стресса. Автореф. дисс... д-ра биол. наук. СПб.: 2001; 32.
8. Bairey M., Dwyer J., Nordstrom C.K., Salerno J.W., Schneider R.H. Psychosocial stress and cardiovascular disease. Pathophysiological links Behav. Med. 2002; 27(4): 141-147.
9. Chen Cardenas S. M., Mayer N., Romanini M. C., Rolando A. N., Liaudat A. C., Brun N., Vivas A., Gauna H. F., Rodriguez N. Reproductive response in offspring male rats exposed to prenatal stress and to early postnatal stimulation. Int. J. Morphol. 2013; 31(2): 754-764.
10. Langdown M.L., Holness M.J., Sugden M.C. Effects of prenatal glucocorticoid exposure on cardiac calreticulin and calsequestrin protein expression during early development and in adulthood. Biochem. J. 2003; 371(1): 61-69.
11. Loh Y.P., Snell C.R., Cool D.R. Receptor mediated targeting of hormones to secretory granules, role of carboxypeptidase E. Trends Endocrinol. Metab. 1997; 8(4): 130-137.
12. Meneton P. Comparative roles of the renal apical sodium transport systems in blood pressure control. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11(16): 135-139.
13. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 287(5): 863-870.
14. Seckl J.R. Glucocorticoids, developmental «programming» and the risk of affective dysfunction. Prog. Brain Res. 2008; 167: 17-37.
15. Van Vliet B., Chafe L.L., Antic V., Schnyder-Candrian S., Montani J.P. Direct and indirect methods used to study

arterial blood pressure. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2000; 44(2): 361-373.

16. Welberg L.A., Seckl J.R. Prenatal stress, Glucocorticoids and the Programming of the Brain. J. of Neuroendocrinology. 2001; 13(2): 113-128.

17. Zohreh Khayyam-Nekouei, Hamidtaher Neshatdoost, Alireza Yousefy, Masoumeh Sadeghi, Gholamreza Manshaee. Psychological factors and coronary heart disease. ARYA Atheroscler. 2013; 9(1): 102-111.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR SYSTEM REACTIVITY IN PRENATALLY STRESSED RATS DURING THE LATE PERIOD OF ONTOGENESIS

¹Khudaverdyan A., ²Saroyan M., ²Khudaverdyan D.

¹M. Heratsi Yerevan State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology N2; ²Department of Physiology, Armenia

Systolic, diastolic blood pressure and heart rate were determined in normal rats and those exposed to influence of chronic stress during gestation. Data were registered six months after the birth and in 5, 24 and 48 hours after their immobilization. Analysis of the data showed that in rats undergoing stress, recorded systolic, diastolic blood pressure and heart rate both before and during all periods of immobilization were significantly below than in control group. It is concluded that the maximum limit of motor activity in the prenatally stressed rats accompanied by a decrease in the values recorded performance of the cardiovascular system, which is reflecting the decrease in these animals reactivity of the cardiovascular system, and thus the adaptive capacity for action of stress factors.

Keywords: rats, prenatal stress, immobilization, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate.

РЕЗЮМЕ

РЕАКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ИХ ОНТОГЕНЕЗА

¹Худавердян А.Д., ²Сароян М.Ю.,

²Худавердян Д.Н.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии N2; ²кафедра физиологии, Армения

У нормальных и подвергнутых в период внутриутробного развития действию хронического стресса крыс

(n=22) спустя шесть месяцев после рождения проведена регистрация систолического, диастолического давлений и частоты сердечных сокращений до и спустя 5, 24 и 48 ч. после их иммобилизации.

Анализ полученных данных показал, что у крыс, перенесших стресс, регистрируемые показатели систолического, диастолического давлений и частоты сердечных сокращений как до, так и во все сроки после иммобилизации, в основном, были ниже таковых, зарегистрированных у крыс контрольной, пренатально нестрессированной группы.

Авторами сделано заключение, что максимальное ограничение двигательной активности у пренатально стрессированных крыс сопровождается уменьшением величин регистрируемых показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о понижении у этих животных реактивности сердечно-сосудистой системы, а соответственно и приспособительной способности к действию стрессогенных факторов.

რეზიუმე

პრენატალურად სტრესირებული ვირთაგვების გულ-სისხლძარღვთა სისტემის რეაქტიულობა მათი ონთოგენეზის გვიან პერიოდში

ა. ხუდავერდიანი, მ. საროიანი, დ. ხუდავერდიანი

მ. ჰერაციის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრა №2, ფიზიოლოგიის კათედრა, სომხეთი

22 ნორმალური და პრენატალურად სტრესირებული ვირთაგვას სისტოლური და დიასტოლური წნევის და გულის შეკუმშვის სიხშირის მაჩვენებლები შესწავლილია დაბადებიდან 6 თვის შემდეგ.

მიღებული შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ სისტოლური და დიასტოლური წნევის და გულის შეკუმშვის სიხშირის მაჩვენებლები როგორც იმობილიზაციამდე, ასევე მის შემდეგ, ძირითადად, იყო დაქვეითებული საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების, მაჩვენებლებთან შედარებით.

ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ პრენატალურად სტრესირებულ ვირთაგვებში მოძრაობითი აქტიულობის მაქსიმალურ შეზღუდვას თან მოჰყვება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მაჩვენებლების შემცირება, რაზედაც მიუთითებს მისი რეაქტიულობის და, შესაბამისად, სტრესოგენული ფაქტორების მოქმედების მიმართ შეგუებითი უნარის დაქვეითება.