

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (261) Декабрь 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (261) 2016

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, Тенгиз Асатиани,
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, Tengiz Asatiani, 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 Kvirkevelia, 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 საქურაღებო!

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.



Our team at the international journal “Georgian Medical News” is wishing you Merry Christmas and a Joyous New Year filled with remarkable scientific achievements and success! We are grateful for your continued support and partnership and look forward to working with you in the years to come. This Holiday Season is always connected with new hopes. We hope to continue providing an effective international platform for discussion of health issues and related disciplines.

Коллектив сотрудников международного журнала «Медицинские новости Грузии» поздравляет авторов и читателей с Рождеством Христовым и Новым 2017 годом! Желаем вам творческих успехов и научных достижений. Новый год – это всегда надежда. Надеемся, что журнал «Медицинские новости Грузии» продолжит быть эффективной платформой для обсуждения актуальных проблем медицины, здравоохранения и смежных дисциплин и пользоваться интересом международного научного сообщества.

საერთაშორისო სამეცნიერო ჟურნალ «საქართველოს სამედიცინო სიახლენის» კოლექტივი გილოცავთ შობის ბრწყინვალე დღესასწაულს და ახალ **2017** წელს! მადლობა გვინდა ვუთხრათ ჩვენს ავტორებს და მკითხველებს თანამშრომლობისა და თანადგომისათვის. ახალი წელი სიახლესა და იმედთან ასოცირდება, ჩვენც ვიმედოვნებთ, რომ დამდეგი წელი სამეცნიერო წარმატების, სიუხვის და სიკეთის მომტანი იქნება.

Содержание:

Гоголадзе М.Б., Киладзе М.А., Чхиквадзе Т.Ф., Джикия Д.Т. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ СЕТКИ.....	7
Wollina U. Schönlebe J. SCLEROSING MICROCYSTIC ADNEXAL CARCINOMA OF THE SCALP (CASE REPORT)	12
Кыстаубаева А.С., Семенова Ю.М., Танышева Г.А., Бологан И., Акылжанова Ж.Е. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗРАБОТКЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ ГРАФИКОВ РОСТА ВЫСОТЫ СТОЯНИЯ ДНА МАТКИ	15
Басистый А.В. СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИАМИНОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА.....	22
Тусупкалиев Ак.Б., Дарибай Ж.Ж., Садуов М.А., Досимбетова М.Б., Рахметуллина Г.С. МЕТРОПЛАСТИКА ПРИ АКУШЕРСКОМ ПЕРИТОНИТЕ, ВОЗНИКШЕМ НА ФОНЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ МАТКИ	26
Onashvili N., Kutateladze M., Tugushi N., Avazashvili I., Mizandari M. HEPATIC ARTERIAL ANATOMY VARIATIONS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA EVALUATED BY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY	31
Janjgava Sh., Doliashvili T. ERECTILE DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASE	36
Боровик Е.Н., Рындина Н.Г., Кравчун П.Г. УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: СВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЕЙ	42
Хундадзе М.С., Геладзе Н.М., Мхеидзе Р.А., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З. ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОМАТОФОРМНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	46
Ramishvili L., Gordeziani M., Tavdishvili E., Bedineishvili N., Dzidziguri D., Kotrikadze N. THE EFFECT OF EXTRACT OF GREEK WALNUT (JUGLANS REGIA L.) SEPTA ON SOME FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES.....	51
Nachkebia N., Shavgulidze M., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Chijavadze E. ACQUISITION AND CONSOLIDATION OF TWO-WAY ACTIVE AVOIDANCE IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS	57
Kikodze N., Pantsulaia I., Chikovani T. THE ROLE OF T REGULATORY AND TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS (REVIEW).....	62
Potapov S., Sidorenko R., Galata D., Stratiy N., Gargin V. PECULIARITIES OF CATENIN ACTIVITY IN THE EMBRYONAL TESTICULAR CARCINOMA.....	68
Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Абдулалимов Э.Р., Кафарова С.Н., Алиева Г.З. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТАЛАССЕМИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ	74

Таштемиров К.К., Имангазинов С.Б., Таштемирова О.Г., Егошин В.Л. ДОНОРСТВО И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ БРАКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ	80
Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Зиналиева А.Н., Ниязалина Л.У., Нагметова А.Б. СОСТОЯНИЕ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ВЗРОСЛОГО РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ.....	88
Omelchuk S., Aleksijchuk V., Sokurenko L., Blagaia A., Prudchenko S. CHARACTERISTICS OF RAT LIVER EXPOSED TO NANOPARTICLES OF LEAD COMPOUNDS	94

НАУКА

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
НОВОЙ АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ СЕТКИ

³Тоголадзе М.Б., ¹Киладзе М.А., ²Чхиквадзе Т.Ф., ⁴Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент хирургии, факультет медицины; ²Клиника им. А. Аладашвили; ³Клиника „New Vision University Hospital“; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент пропедевтики хирургических болезней, Грузия

Несмотря на существенный прогресс в лечении грыж живота за последние десятилетия, многие проблемные вопросы этой патологии остаются нерешенными. Безопасное и надежное закрытие дефектов передней стенки живота по сей день остается нерешенной проблемой хирургии. Использование современных пластических и шовных материалов значительно улучшили результаты герниопластики, сократилось количество рецидивов и госпитальных осложнений. Постоперационные осложнения (серома, гематома, инфильтрат, нагноение, хронические постоперационные боли, миграция сетки) встречаются в 3-5% случаев [1,3,10].

Весьма актуальной проблемой в настоящее время является развитие инфекционных осложнений. Во время плановых операций их число колеблется в пределах от 1% до 8%, в ургентной хирургии – от 29% до 67% [1-9], а при постоперационных гнойных осложнениях рецидив грыжи зафиксирован в 67,9% случаев [10].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения грыж и превенция инфекционных осложнений.

Материал и методы. Исследование состояло из двух частей – экспериментальной и клинической. Экспериментальное исследование проведено на 21 кролике породы Шиншилла; фиксация имплантатов проходила в трех вариантах. В брюшную стенку живота имплантированы стандартные легкие сетки компании «GRENA LTD» (каждому кролику по 6 сеток, размером 20-10 мм, всего 126 единиц): I - легкая стандартная полипропиленовая сетка; II - легкая полипропиленовая сетка покрытая «коладермом»; III - легкая полипропиленовая сетка, покрытая «коладерм»+хлоргексидином [2,3].

Препарат «коладерм» (автор проф. Д. Тугуши) – 70% раствор полиэстерамида в этиловом спирте. Препарат зарегистрирован в Грузии, в Агентстве государственного регулирования медицинской деятельности Министерства труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии (регистрационное свидетельство лекарственных средств № P/NR-003999). «Коладерм» успешно применен в департаменте хирургии Национального центра им. О. Гудушаури для покрытия дренажных трубок

брюшной полости (количество гнойных осложнений сократилось от 67% до 12%).

Для улучшения антимикробных свойств протезного материала в «Научно-исследовательской лаборатории молекулярной инженерии» Тбилисского аграрного университета, стандартные легкие сетки («GRENA LTD») покрывались «коладермом» и «коладерм+хлоргексидином».

Во время эксперимента забор остатков протезного материала и дальнейшее морфологическое и бактериологическое изучение проводились по заранее составленному графику на 14, 30, 90 и 180 сутки.

Ранее проведенные гистоморфологические и бактериологические исследования в эксперименте выявили, что в исследуемых группах наилучший результат получен в случае применения имплантата, покрытого «коладерм+хлоргексидином», что на 90 сутки проявлялось в эффективном течении и завершении репарационно-регенерационных процессов. Микробиологическим исследованием *in vivo* подтверждено, что указанная композитная сетка характеризуется высокой антимикробной активностью, что обеспечило подавление инфекта за оптимальные сроки и подтвердило надежность герниопластики.

Согласно данным экспериментальных исследований, различная степень бактериального «загрязнения» сеток (10^2 - 10^4) в процентном соотношении перераспределена следующим образом: полипропиленовая сетка – 5,04%; полипропиленовая сетка+«коладерм» – 2,5%; полипропиленовая сетка + «коладерм+хлоргексидин» – 1,26%.

На основании результатов экспериментальных исследований работа продолжена в клинике для апробации и внедрения в практику новой полипропиленовой сетки, покрытой «коладерм + хлоргексидином».

Клинические наблюдения проводились параллельно в нескольких клиниках. В клиническом исследовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом грыжа передней брюшной стенки живота. Пациенты были

включены в исследование после информированного согласия и их решения участвовать в клиническом исследовании. Анонимность пациентов была гарантирована и строго соблюдена конфиденциальность.

В разных клиниках с 10.02.16 г. по 10.09.16 г. параллельно проводилась грыжепластика. С учетом топографии, клинического и функционального состояния грыжевого дефекта для пациентов индивидуально выбиралась оптимальная операционная техника. Перед операцией проводили рутинные лабораторные исследования и консультации. Оценивались анестезиологические и операционные риски. Вид обезболивания устанавливался индивидуально: общая или спинальная. Во время герниопластики были имплантированы сетки производства компании "GRENA LTD", покрытые «коладермом» и «коладерм + хлоргексидином». В клиническое исследование включены 60 пациентов, которые были разделены на 3 группы: пациентам I группы (35 пациентов, 25 мужского и 10 женского пола) имплантировали сетку, покрытую «коладерм+хлоргексидином»; пациентам II группы (15 пациентов, 10 мужчин и 5 женщин) имплантировали сетку, покрытую «коладермом»; пациентам III контрольной группы (10 пациентов, 7 мужчин и 3 женщины) имплантировали стандартную сетку. Возраст пациентов колебался в пределах от 37 до 62 лет, средний возраст - 49 лет. Распределение пациентов по полу, возрасту и диагнозу представлено в таблицах 1 и 2.

Стационарное лечение длилось двое суток. В нескольких случаях (6 пациентов III группы, 4 пациента II группы и 5 пациентов I группы) отмечались боли и дискомфорт в раневой области, произведена адекватная анальгезия. Антибиотикотерапия не проводилась. На третьи сутки пациентов выписывали на амбулаторное лечение с надлежащими рекомендациями. Швы снимались амбулаторно на 8-е сутки после операции.

На 8-е и 30-е сутки после операции каждому участнику проводилась контрольная консультация; окончательная оценка осуществлялась спустя 6 месяцев после операции.

Во время всех трех визитов оценивали местные осложнения (инфицирование и кровотечение из раны, гипертермия, серома, укорочение сетки, постоперационная хроническая боль) и проводили ультразвуковое целенаправленное исследование раневой области; анализировали общие осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Результаты и их обсуждение. На 8 день исследования у пациентов I группы выявлены осложнения - в 13 случаях отеки, у 5 пациентов - дискомфорт при пальпации, в 10 случаях - общий дискомфорт.

На 30 день и спустя 6 месяцев указанные осложнения исчезли. Температурная реакция не зафиксирована, при визуальном осмотре рана была в норме.

При эхоскопическом исследовании гематома и серома не выявлены. Миграция сетки не была отмечена, чем подтверждена надежность предложенной антисептической сетки. Ниже представлены ультразвуковые изображения имплантатов («стандартная сетка + коладерм + хлоргексидин») в разные сроки после герниопластики (рис. 1-3).

У 3 пациентов II группы на 8 день отмечался отек, у 5 больных (3 мужчин и 2 женщины) - дискомфорт. Чувствительность при пальпации зафиксирована в 7 случаях, наличие гематомы - в 1 случае, других жалоб не отмечено. Спустя 6 месяцев у 1 пациента выявлена миграция сетки, у 2 - дискомфорт.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол \ Возраст	Возраст				всего
	<40	40-49	50-59	>59	
мужчина	10 (17%)	12 (20%)	14 (23%)	6 (10%)	42 (70%)
женщина	0	12 (20%)	6 (10%)	0	18 (30%)
Всего	10 (17%)	24 (40%)	20 (33%)	6 (10%)	60 (100%)

Таблица 2. Распределение пациентов по типу грыжи и полу

Пол	Тип грыжи		
	Постоперативная вентральная	паховая	бедренная
мужчина	10 (24%)	32 (76%)	0
женщина	13 (72%)	1 (6%)	4 (22%)
Всего	23 (38%)	33 (55%)	4 (7%)

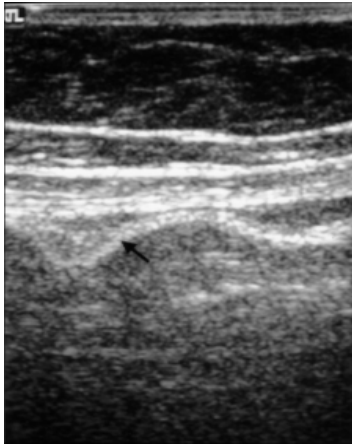


Рис. 1. Восьмые сутки после операции

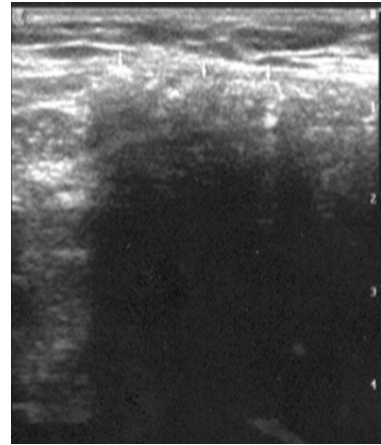


Рис.2. 30 сутки после операции

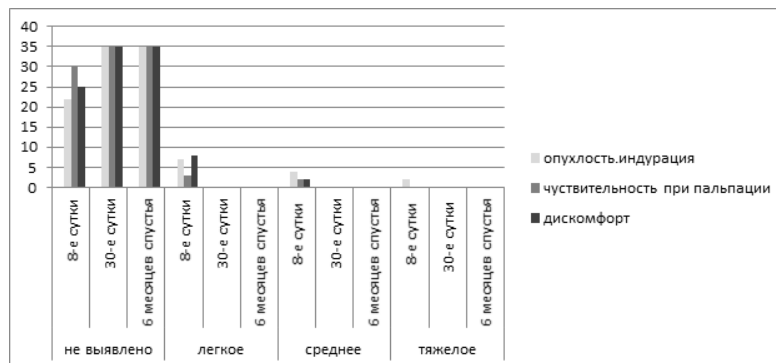


Диаграмма 3. Оценка постоперационной раны больных с имплантированной стандартной сеткой, покрытой «коладерм+хлогексидином»

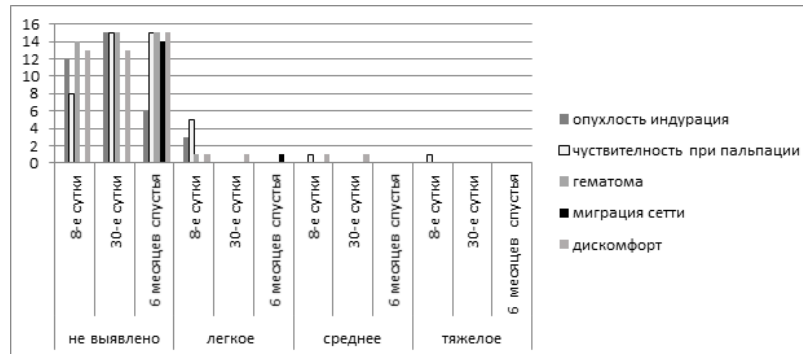


Диаграмма 4. Оценка постоперационной раны больных с имплантированной стандартной сеткой, покрытой коладермом

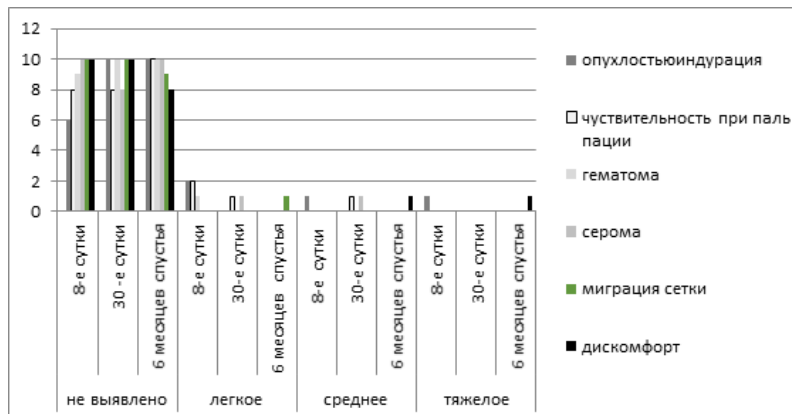


Диаграмма 5. Оценка постоперационной раны больных с имплантированной стандартной сеткой

У пациентов III группы во время нахождения в стационаре выявлены дискомфорт и пальпаторная чувствительность. В 4 случаях (3 женщины и 1 мужчина) на 8 день при визуальном осмотре отмечен отек раны и гематома у 1 женщины. На 30 день зафиксированы 2 случая пальпаторной боли, у двух мужчин - наличие серомы. Спустя 6 месяцев в 1 случае отмечалась миграция сетки и в 2 случаях - дискомфорт. Результаты исследования всех контрольных визитов представлены на диаграммах 3-5.

Проведенное клиническое исследование подтвердило высокую антимикробную активность предложенной антисептической полимерной биокомпозитной сетки («стандартная сетка+коладерм+хлоргексидин»), что обеспечило предотвращение возникновения постоперационных гнойных осложнений и завершение регенерационно-репаративных процессов на 90 день. При использовании новой антисептической биокомпозитной сетки получен экономический эффект за счет уменьшения койко-дней, затрат на фармакологические препараты. Достоверно уменьшились риск и число постоперационных осложнений и рецидивов. Значительно сократилась продолжительность реабилитационного периода.

На основании проведенного исследования авторы рекомендуют широкое применение антисептической полимерной биокомпозитной сетки в хирургической практике лечения грыжи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконев В.И. и соавт. Биомеханическая концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 2000; 5: 23–27.
2. Гоголадзе М.Б., Чхиквадзе Т.Ф., Цивцивадзе Л.Б., Джикия Д.Т. Морфологические особенности герниопластики. Georgian Medical News 2016; 5(254): 73-81.
3. Гоголадзе М.В., Чхиквадзе Т.Ф., Киладзе М.А., Джикия Д.Т. Атензионная герниопластика: современные вопросы, проблемы и перспективы (обзор). Georgian Medical News 2014; 7-8(232-233): 7-12.
4. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC); définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire. Disponible Surg: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/J:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>
5. Heymann M.D.L. Control of Communicable Diseases. 19th edition. 2008.
6. Li JF, Lai DD, Zhang XD, Zhang AM, Sun KX, Luo HG, Yu Z. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic antibiotics in the prevention of postoperative complications after tension-free hernioplasty. Can J Surg. 2012; 55(1):27-32.
7. Mandell G.L. et al. Principles and practices of infectious disease. 2010; 7th edition.
8. Manual of clinical Microbiology. Ed. Versalovic. 10th ed.
9. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Escherichia coli entérohéorragique (ECEH). Disponible Surg: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/fr/> 2014.
10. Yahchouchy-Chouillard E. et al. Incisional hernias. Related risk factors. Dig Surg. 2003; 20 (1): 3–9.

SUMMARY

CLINICAL EVALUATION OF THE NEW ANTISEPTIC MESHES

³Gogoladze M., ¹Kiladze M., ²Chkhikvadze T., ⁴Jiqia D.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Department, Faculty of Medicine;

²"A. Aladashvili Klinik", LTD; ³New Vision University Hospital;

⁴Tbilisi State Medical University, Department of Surgical Propedeutic, Georgia

Improving the results of hernia treatment and prevention of complications became a goal of our research which included two parts – experimental and clinical. Histomorphological and bacteriological researches showed that the best result out of the 3 control groups was received in case of covering implant “Coladerm”+ with chlorhexidine.

Based on the experiment results working process continued in clinics in order to test and introduce new “coladerm”+ chlorhexidine covered polypropylene meshes into practice. For clinical illustration there were 60 patients introduced to the research who had hernioplasty procedures by different nets: I group – standard meshes+”coladerm”+chlorhexidine, 35 patients; II group - standard meshes +”coladerm”, 15 patients; III group – standard

meshes, 10 patients. Assessment of the wound and echo-control was done post-surgery on the 8th, 30th and 90th days. This clinical research based on the experimental results once again showed the best anti-microbe features of new antiseptic polymeric biocomposite meshes (standard meshes+”coladerm”+chlorhexidine); timely termination of regeneration and reparation processes without any post-surgery suppurative complications. We hope that new antiseptic polymeric biocomposite meshes presented by us will be successfully used in surgical practice of hernia treatment based on and supported by experimental-clinical research.

Keywords: hernia, antiseptic mesh, “coladerm”+ chlorhexidine covered polypropylene meshes.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
НОВОЙ АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ СЕТКИ

³Тоголадзе М.Б., ¹Киладзе М.А., ²Чхиквадзе Т.Ф., ⁴Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахашвили, департамент хирургии, факультет медицины; ²Клиника им. А. Алашавили; ³Клиника "New Vision University Hospital"; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент профилактики хирургических болезней, Грузия

Целью данного исследования явилось улучшение результатов лечения грыж и превенция инфекционных осложнений посредством применения предложенной авторами антисептической сетки. Исследование состояло из двух частей – экспериментальной и клинической. Ранее проведенные гистоморфологические и бактериологические исследования показали, что из 3 групп наилучший результат получен в случае покрытия импланта сеткой «коладерм + хлоргексидином».

Исходя из результатов ранее проведенного экспериментального исследования, работа продолжена в клинике. Для клинической иллюстрации в исследование были включены 60 больных, которым проведена грыжепластика, используя различные сетки: I группа – стандартная

сетка+коладерм + хлоргексидин (n=35); II группа - стандартная сетка+коладерм (n=15); III группа -стандартная сетка (n=10). Постоперационно на 8, 30 и 180 дни проводились оценка раны и эхоконтроль. Проведенное клиническое исследование, основанное на экспериментальных данных, еще раз подтвердило наилучшие антимикробные свойства «новой» антисептической полимерной биокомпозиционной сетки («стандартная сетка +коладерм+хлоргексидин»). Завершение в срок регенерационно-репарационных процессов сократило число постоперационных гнойных осложнений.

На основании проведенных исследований авторы рекомендуют широкое применение антисептической полимерной биокомпозиционной сетки в хирургической практике лечения грыж.

რეზიუმე

ახალი ანტისეპტიკური ბადის ეფექტიანობის კლინიკური შეფასება

³მ. თოგოლაძე, ¹მ. კილაძე, ²თ. ჩხიკვაძე, ⁴დ. ჯიქია

¹თბილისი სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტის ქირურგიის დეპარტამენტი;

²ა. ალადაშვილის სახელობის კლინიკა; ³კლინიკა „New Vision University Hospital“;

⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,

ქირურგიულ დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

თანამედროვე ქირურგიის მეტად აქტუალურ და დღემდე გადაუჭრელ პრობლემად რჩება მუცლის წინა კედლის უსაფრთხო და საიმედო დახურვა. თიაქრების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება და ინფექციური გართულებების პრევენცია გახდა ჩვენს მიერ დაგეგმილი კვლევის მიზანიც. კვლევა მოიცავდა 2 ნაწილს- ექსპერიმენტულს და კლინიკურს. ადრე ჩატარებულმა ჰისტომორფოლოგიურმა და ბაქტერიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ 3 ჯგუფიდან საუკეთესო შედეგი მიღებული იქნა იმპლანტანტის “კოლადერმი+ქლორჰექსიდილით” დაფარვის შემთხვევაში.

ჩატარებული კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, გაგრძელდა მუშაობა კლინიკაში ახალი “კოლადერმი”+ქლორჰექსიდილით დაფარული პოლიპროპილენის ბადის აპრობაციისა და დანერგვისათვის. კლინიკური ილუსტრაციისათვის კვლევაში წარმოდგენილი იქნა სულ 60 ავადმყოფი, რომელთაც ჩაუტრდათ თიაქარპლასტიკა

სხვადასხვა ბადით: I ჯგუფი - სტანდარტული ბადე +”კოლადერმი” + ქლორჰექსიდილი (n=35); II ჯგუფი - სტანდარტული ბადე+„კოლადერმი” (n=15); III (საკონტროლო) ჯგუფი - სტანდარტული ბადე (n=10). პოსტოპერაციულად ტარდებოდა ჭრილობის შეფასება, ექოკონტროლი კი - მე-8, 30-ე და 90-ე დღეს. ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევამ კიდევ ერთხელ დაადასტურა „ახალი,, ანტისეპტიკური, პოლიმერული ბიოკომპოზიტიური ბადის (სტან-დარტული ბადე +„კოლადერმი,, + ქლორჰექსიდილი) საუკეთესო ანტიმიკრობული თვისებები, ასევე, რეგენერაციულ - რეპარაციული პროცესების დროულ ვადებში დასრულება გართულებების გარეშე. მკვეთრად შეამცირა პოსტ-ოპერაციული ჩირქოვანი გართულებების რიცხვი.

ავტორები რეკომენდაციას უცვნიან „ახალი” ანტისეპტიკური, პოლიმერული ბიოკომპოზიტიური ბადის ფართოდ გამოყენებას თიაქრების მკურნალობის პრაქტიკაში.

SCLEROSING MICROCYSTIC ADNEXAL CARCINOMA OF THE SCALP (CASE REPORT)

¹Wollina U. ²Schönlebe J.

¹Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology;

²Institute of Pathology "Georg Schmorl"; Dresden, Germany

Eccrine sweat gland malignancies are rare. Microcystic adnexal carcinoma (MAC) is a sclerosing variant of malignant sweat gland tumors. In one study the mean age at diagnosis has been estimated as 56 years with female predominance. The most common localization is the periocular region [4] with 74% of all cases in the head and neck region [14]. The incidence rate in Olmsted County, Minnesota, reached 0.7 per 100 000 inhabitants in a year [11]. Metastases are rare. The 10-year survival rate is 86.4% [14].

MAC is presenting as a slow-growing indurated nodule, papule or plaque. The tumor infiltrates into the surrounding skin, obscuring borders and consequently delaying diagnosis. Clinically, diagnosis is seldom suspected and needs to be confirmed histopathologically.

MAC is an invasive tumor composed of islands of basaloïd keratinocytes, some of which contain horn cysts and abortive follicles, embedded in a desmoplastic stroma. In other foci, ducts and gland-like structures are lined by a two-cell layer predominate. Cytological atypia and mitoses are rare [5].

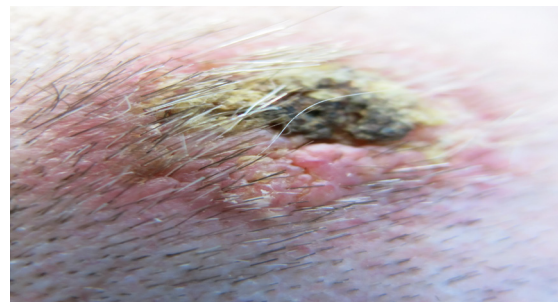
The differential diagnoses include clinically the much more common non-melanoma skin cancers - basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Histologically the following entities need to be considered: fibrosing basal cell carcinoma, syringomatous carcinoma, squamoid eccrine ductal carcinoma, adenoid cystic carcinoma, polymorphous low grade adenocarcinoma, and mucoepidermoid carcinoma [4,9].

Material and methods. *Case report.* A 63 years old male presented to us with an ulcerated nodule on the occipital scalp, which developed within the last 2 years. Before it became ulcerated it was asymptomatic; later the lesions tended to bleed after minor trauma such as hair combing.

On examination, the tumor appeared as a firm nodule of about 2 cm in diameter, with a central slough covered necrosis, peripheral verrucous surface and ill-defined border.

The patient's medical history was positive for arterial hypertension and tympano-sclerosis. Ultrasound of neck lymph nodes and ENT investigations remained unremarkable. Initially, we supposed a squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma and suggested surgical excision with three-dimensional control of surgical margins (delayed MOHS technique).

Surgery was performed in general anesthesia with 2 cm margins. After extensive mobilization of the tissue, the resulting defect was closed by two rotational flaps. Polyglactine and polyester were used For U-sutures; single knot sutures were performed with polypropylene. Healing was uneventful. Sutures were removed after 9 days (Fig. 1).



A



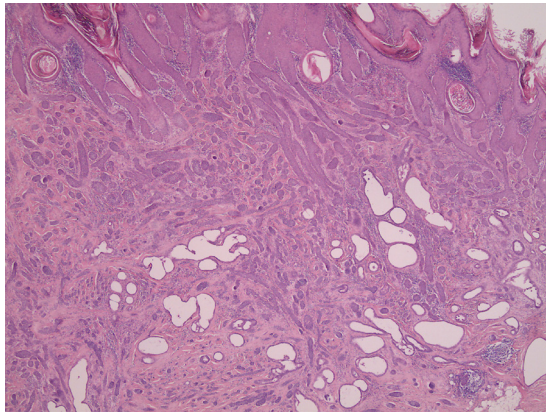
B



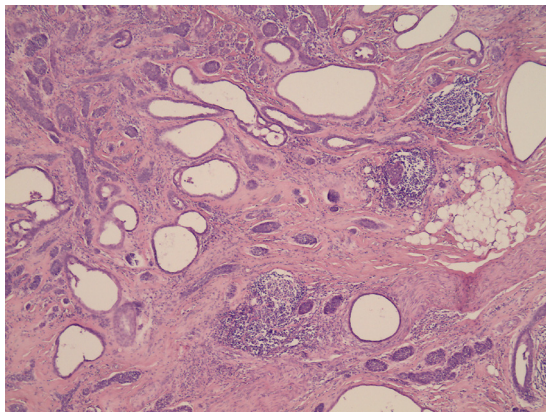
C

Fig. 1. Microcystic adnexal carcinoma of the scalp. (A) Clinical presentation with a filiform surface. (B) Surgical defect and preparation of two rotational flaps. (C) After wound closure

Histopathology of the tumor demonstrated a highly differentiated but invasive tumor composed of islands of basaloid epithelia cells, with horn cysts in the upper part. In the deeper part, syringoid epithelial structures, partly with lumen formation, were identified. The surrounding connective tissue was fibrotic. Cytological abnormalities and mitoses were absent (Fig. 2).



A



B

Fig. 2. Histopathology of microcystic adnexal carcinoma (Hematoxylin-eosin stain). Upper part with keratocysts. (B) Deeper part with syringoid-like structures

This confirmed the diagnosis of a sclerosing MAC pT1, N0, M0, G1. Follow-up during 18 months did not reveal a relapse.

Results and their discussion. MAC is a rare malignant tumor of skin, invasively growing with a low metastatic potential. Lymph node metastases have been seen in about 1% of cases [14]. Surgical and histologic techniques that emphasize examination of all margins may optimize management through early diagnosis and prevention of recurrences. Most patients develop this type of cancer on the face, whereas the scalp is a rather uncommon site [10]. The diagnosis is often delayed in such cases and may lead to giant malignancies with possible involvement of skull bone [7,8].

Indeed, MOHS technique is superior to wide excision in terms of the recurrence rate [1,6]. But even with this procedure, there are some possible pitfalls in diagnosis due to the use of frozen tissue [3]. We used a delayed MOHS technique with three-dimensional histopathologic investigations on formalin-fixed tissue.

Local flaps, skin transplants and tissue expander can be used for scalp defect closure. Local flaps provide the best match of tissue and texture and offer a shorter time to heal than with tissue expander. In this case we used a double rotational flap but windmill flap and large rotational Warton flap were other possible options for such a large defect [2,12,13]. Because of the deeper occipital localization, we preferred the double rotational flap, which proved to be successful.

In conclusion, MAC are rare malignancies of the head and neck region. Treatment of choice is complete excision by MOHS technique with a three-dimensional control of surgical margins. A regular follow-up is recommended due to the tendency to relapse and a (low) risk of metastases.

REFERENCES

1. Chaudhari SP, Mortazie MB, Blattner CM, Garelik J, Wolff M, Daulat J, Chaudhari PJ. Treatments for microcystic adnexal carcinoma--A review. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(3):278-84.
2. Denewer A, Khater A, Farouk O, Hegazy M, Mosbah M, Hafez M, et al. Can we put a simplified algorithm for reconstruction of large scalp defects following tumor resection? *World J Surg Oncol.* 2011;9:129.
3. França K, Alqubaisy Y, Hassanein A, Nouri K, Lotti T. Histopathologic pitfalls of Mohs micrographic surgery and a review of tumor histology. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Nov 10. [Epub ahead of print].
4. Frouin E, Vignon-Pennamen MD, Balme B, Cavelier-Balloy B, Zimmermann U, Ortonne N, Carlotti A, Pinquier L, André J, Cribier B. Anatomoclinical study of 30 cases of sclerosing sweat duct carcinomas (microcystic adnexal carcinoma, syringomatous carcinoma and squamoid eccrine ductal carcinoma). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):1978-94.
5. Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. *Cancer.* 1982;50(3):566-72.
6. Khachemoune A, Olbricht SM, Johnson DS. Microcystic adnexal carcinoma: report of four cases treated with Mohs' micrographic surgical technique. *Int J Dermatol.* 2005;44(6):507-12.
7. Kühn C, Schnabl C, Rustemeyer J. Longtime undetected microcystic adnexal carcinoma of the scalp: considerations and implications. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(2):211-4.
8. Matsushita S, Uemura T, Imayama S, Sugihara H, Yamasaki M. Giant microcystic adnexal carcinoma of the scalp. *J Dermatol.* 2008;35(11):726-8.
9. Mills AM, Policarpio-Nicholas ML, Agaimy A, Wick MR, Mills SE. Sclerosing microcystic adenocarcinoma of the head and neck mucosa: A neoplasm closely resem-

bling microcystic adnexal carcinoma. Head Neck Pathol. 2016;10(4):501-508.
10. Ohtsuka H, Nagamatsu S. Microcystic adnexal carcinoma: review of 51 Japanese patients. Dermatology. 2002;204(3):190-3.
11. Tolkachjov SN, Schmitt AR, Muzic JG, Weaver AL, Baum CL. Incidence and Clinical Features of Rare Cutaneous Malignancies in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Dermatol Surg. 2017;43(1):116-124.
12. Wollina U, Bayyoud Y, Krönert C, Nowak A. Giant epithelial malignancies (Basal cell carcinoma, squamous

cell carcinoma): a series of 20 tumors from a single center. J Cutan Aesthet Surg. 2012;5(1):12-9.
13. Wollina U, Bayyoud Y. Reconstruction of a large scalp defect by the sequential use of dermal substitute, self-filling osmotic tissue expander and rotational flap. J Cutan Aesthet Surg. 2010;3(2):106-10.
14. Yu JB, Blitzblau RC, Patel SC, Decker RH, Wilson LD. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis of microcystic adnexal carcinoma (sclerosing sweat duct carcinoma) of the skin. Am J Clin Oncol. 2010;33(2):125-7.

SUMMARY

SCLEROSING MICROCYSTIC ADNEXAL CARCINOMA OF THE SCALP (CASE REPORT)

¹Wollina U. ²Schönlebe J.

¹Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology;
²Institute of Pathology "Georg Schmorl"; Dresden, Germany

Microcystic adnexal carcinoma is a rare malignant sweat gland tumor. We present the case report of a 63 year old male patient who developed this malignancy on the scalp, which is an uncommon site. The tumor has been removed by delayed MOHS technique with no relapse.

The differential diagnoses and treatment options are discussed.

Keywords: Sweat gland tumors, microcystic adnexal carcinoma, scalp, MOHS surgery.

РЕЗЮМЕ

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ МИКРОКИСТОЗНАЯ КАРЦИНОМА ПРИДАТКОВ КОЖИ СКАЛЬПА ГОЛОВЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Воллина У., ²Шёнлебе Дж.

¹Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии;
²Институт патологии «Георг Шморл», Дрезден, Германия

Микрокистозная карцинома придатков кожи является редкой злокачественной опухолью потовых желез. Представленная работа описывает клинический случай 63-летнего пациента, у которого обнаружено это новообразование в

области кожи скальпа головы, что является необычным местонахождением. Опухоль была удалена хирургически методом МОХС, без рецидива. В статье обсуждаются дифференциальная диагностика и методы лечения.

რეზიუმე

სკალპის კანის დანამატების მასკულეროზირებელი კისტოზური კარცინომა (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

¹უ. ვოლინა, ²ჯ. შონლებე

¹აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტადტი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი; ²პათოლოგიის ინსტიტუტი "გიორგ შმორლი", დრეზდენი, გერმანია

კანის დანამატის მიკროკისტოზური კარცინომა წარმოადგენს საოფლე ჯირკვლების მეტად იშვიათ ავთვისებიან სიმსივნეს. სტატიაში აღწერილია 63 წლის მამაკაცის კლინიკური შემთხვევა, რომელსაც თავის სკალპის კანის მიდამოში აღმოაჩნდა ზემოდასახელებული სიმსივნური წარმონაქმნი. ყურადსადეობა ის გარემოება, რომ ასეთი ადგილ-

მდებარეობა მიკროკისტოზური კარცინომისთვის მეტად უჩვეულოა. სიმსივნე ამოკვეთილ იქნა MOHS მეთოდის გამოყენებით. პოსტოპერაციული რეციდივი არ განვითარებულა. აღნიშნული შემთხვევის აღწერის შემდგომ ავტორების მიერ განხილულია მიკროკისტოზური კარცინომის დიფერენციული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდები.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗРАБОТКЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ ГРАФИКОВ РОСТА ВЫСОТЫ СТОЯНИЯ ДНА МАТКИ

¹Кыстаубаева А.С., ¹Семенова Ю.М., ¹Танышева Г.А., ²Бологан И., ³Акылжанова Ж.Е.

¹Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан;

²Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова;

³Павлодарский филиал ГМУ Семей, Республика Казахстан

Кривая роста высоты стояния дна матки (гравидограмма), используется в качестве скрининга для раннего выявления недостаточного роста плода. В обзоре «Stillbirths: what difference can we make and at what cost?» опубликованном в журнале «Ланцет» в 2011 году, Z. Bhutta и соавторы выделили гравидограмму в один из десяти приоритетов для профилактики мертворождения в глобальном масштабе [9]. Ведение гравидограммы, ультразвуковое исследование в скрининговые сроки, а также учет индекса массы тела матери снижает перинатальную смертность при задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР) в пределах от 20 до 70% [15,9].

Актуальность раннего выявления нарушений роста плода связана с тем, что 30-50% детей с малым к сроку гестации весом (МГВП), составляют дети с ЗВУР. Распространенность данной патологии составляет 5-10% от всех родов в популяции и остается одной из причин высоких антенатальных потерь [13,16,17,19]. По данным Рау А.S.D. et al., новорожденные с задержкой внутриутробного развития составляют 40-60% от общего количества мертворожденных [18]. Выжившие дети подвержены высокой заболеваемости в раннем неонатальном периоде и в возрасте до одного года [16,17]. Единственным правильным способом ведения беременности при выявлении ЗВУР, является своевременное родоразрешение [15].

В зависимости от принятых критериев живорождения, сроки беременности, с которых начинают измерять высоту стояния дна матки (ВДМ) в разных странах различаются. В республике Казахстан (РК) измерение ВДМ начинают с 24 недель беременности [7]. В качестве основного инструмента используется гравидограмма, составленная в 1978 г. исследователями J. Belizan и соавт. [8].

Современные исследователи отмечают необходимость разработки новых индивидуальных графиков ВДМ [10,11,12,21]. Это продиктовано тем, что исследования проведенные в других странах, показали значимые различия в росте ВДМ у женщин в зависимости от их этнической принадлежности, ареала проживания, условий жизни и некоторых других факторов [10,12,13,14]. Нанесение данных на кривую, построенную без учета вышеперечисленных факторов, может привести к недооценке или переоценке качества роста ВДМ и плода во время беременности.

Целью данного исследования явилось изучение антропометрических и социальных характеристик беременных женщин русской и казахской национальностей, проживающих в Республике Казахстан, и их влияние на вес новорожденного.

Материал и методы. Пилотное исследование проведено в г. Семей и Семейском регионе (Восточно-Казахстанская область), с 01.01.2014 г. по 30.12.2014 г. До начала исследования получено одобрение этического комитета ГМУ г. Семей. По дизайну исследование было поперечным ретроспективным [2].

Проводился контент-анализ учетной формы № 111/у «Индивидуальная карта беременной». Это официальная учетная форма, используемая в республике Казахстан в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, осуществляющих родовую и послеродовую уход.

Изучались основные факторы, необходимые для построения нового графика ВДМ, адаптированного к женщинам, проживающим на территории Казахстана. В первую очередь, это национальность матери и ее антропометрические показатели. По данным переписи населения 2009 года, более 85% населения Казахстана составляют казахская (63,1%) и русская (23,7%) этнические группы. Удельный вес других национальностей составляет менее 3% каждая [5]. На сентябрь 2016 года онлайн-ресурс «Википедия» показывает численность казахов - 66,48%, русских - 20,61%, что связано с миграцией населения [4]. Основное количество представителей русского этноса проживает на территориях Восточно-Казахстанской, Карагандинской и Костанайской областей, а также в городах Алматы и Астана. Учитывая, что это крупнейшие по составу этносы Казахстана, мы посчитали целесообразным изучить темпы и характер роста ВДМ в каждом из них. Немаловажным фактором является индекс массы тела матери, так как условия современной жизни, потребление большого количества легкоусвояемой пищи и гиподинамия способствуют развитию нарушений жирового обмена. В РК ожирение растет стремительными темпами: по данным Балтакаевой А. и соавт. [1], наиболее высокие экстенсивные показатели заболеваемости ожирением зарегистрированы на Северо-Востоке Казахстана – 9,8%. При этом, среднегодовой показатель заболевае-

мости ожирением в республике составил $71,1 \pm 4,1$ на 100 000 всего населения (95% ДИ=63,0-79,20/0000).

В исследовании принимали участие 17 учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), среди них - 7 крупных поликлиник смешанного типа, обслуживающих население города и пригородных районов, 9 семейно-врачебных амбулаторий города и поселков и одно учреждение, осуществляющее прием беременных на платной основе.

Отобраны все случаи беременностей, закончившихся родами в сроке 37-41 неделя, одним живым плодом в головном предлежании, с неосложненным течением беременности, казахской и русской национальности. Из исследования исключены случаи беременностей, сопровождавшиеся тяжелой экстрагенитальной патологией, гипертензивными состояниями и другими заболеваниями, являющимися факторами риска развития ЗВУР, а также преждевременные роды и роды плодом с массой тела менее 2500 и более 4000 граммов, так как новорожденные с таким весом находятся ниже 10% или выше 90% в популяции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета SPSS v 20, описательной статистики, параметрических (коэффициент Стьюдента) и непараметрических (Манна-Уитни) критериев для непарных выборок [3].

Результаты и их обсуждение. Число случаев, подходящих по критериям включения и исключения, составило 2506. При подробном рассмотрении из исследования исключены 119 карт (рис. 1). Среди них после пересчета сроков гестации с учетом первого скринингового УЗИ, 51 женщина закончила беременность в сроке до 37 недель, однако по рост-весовым показателям новорожденные определены как доношенные. Эти случаи были исключены из исследования ввиду того, что новорожденных можно отнести к детям с крупным весом относительно срока гестации и это может повлиять на расчет центильных кривых. В 16 случаях данные были

пропущены, в 39 случаях - вес плода составил менее 2500 или более 4000 граммов, в 13 – национальность не соответствовала критериям включения. Исходя из вышепредставленных данных, в исследовании принимали участие 2387 женщин, из них казашек – 83,8% (n=2001), русских – 16,2 % (n=386).

Одной из задач исследования являлось определить наличие статистически значимой разницы в антропометрических показателях у представительниц русского и казахского этносов. Данные роста и веса в обеих группах имели распределение, отличительное от нормального. При сравнении средних значений получен следующий результат: средний вес у женщин-казашек (Me=57) в первом триместре беременности был меньше, чем у представительниц русской национальности (Me=59), $U=342800,0$; $Z=-3,502$; $p=0,001$. Рост женщин-казашек (Me=160,8) был на 2,5 см меньше, чем у женщин русской этнической принадлежности (Me=163,3 см), $U=298505,0$; $Z=-7,084$; $p=0,001$. Основные антропометрические и социальные показатели беременных представлены в таблице 1.

Несмотря на наличие статистически значимых различий в показателях роста и веса у матерей разных национальностей, статистически значимых отличий в весе новорожденных ($U=76923,0$; $Z=-0,502$; $p=0,616$) и росте ($U=73657,0$; $Z=-1,534$; $p=0,125$) не обнаружено, что, по всей вероятности, объясняется ограничением веса исследуемых (2500 до 4000 г). Что касается различий в весе и росте в зависимости от пола, выявлено, что вес у мужчин был, в среднем, на 100 граммов, а рост на 0,52 мм больше, чем у новорожденных женского пола ($p=0,001$), что полностью совпадает с литературными данными [21].

По паритету родов обе группы были репрезентативными. Около половины всех физиологических беременностей были представлены первородящими женщинами. Аборты в анамнезе имела каждая третья женщина. Самопроизвольные аборты осложнили анамнез у каждой 9-10 женщины.



Рис. 1. Схема исключения пациенток из выборки

Таблица 1. Антропометрические и социальные показатели беременных с физиологическим течением беременности

Параметры	Казашки		Русские	
	среднее	размах	среднее	размах
Возраст, лет	26 (Q1 – 23; Q3 – 30;)	min 15, max45	26(Q1 – 23; Q3 – 30;)	min 16, max41
Рост, см.	160,8 (Q1 – 157; Q3 – 165;)	min 137, max 182	163,3 (Q1 – 159; Q3 – 168;)	min 132, max186
Вес, кг.	57 (Q1 – 51; Q3 – 64,5;)	min 35, max 133	59 (Q1 – 53; Q3 – 68;)	min 38, max 96
Индекс массы тела				
Дефицит веса	9,8%(n=197)	-	11,1% (n=43)	-
Нормальный вес	67,5%(n=1351)	-	63% (n=243)	-
Избыточный вес	17,1% (n=342)	-	21,2% (n=82)	-
Ожирение	5,5% (n=111)	-	4,7% (n=18)	-
Образование				
Высшее	46,3% (n=927)	-	35,8%(n=138)	-
Среднее	6,8% (n=137)	-	4,7% (n=18)	-
Студенты	41,5% (n=830)	-	54,7%(n=211)	-
Нет информации	5,3% (n=107)	-	4,9% (n=19)	-
Работа				
Есть	59,6%(n=1192)	-	61,7%(n=238)	-
Нет	28% (n=561)	-	26,7%(n=103)	-
Обучающиеся	9,8% (n =196)	-	9,3%(n=36)	-
Нет информации	2,6% (n=52)	-	2,3% (n=9)	-
Место жительства				
Город	62,9%	-	73,1%	-
Село	37,1%	-	26,9%	-

Таблица 2. Акушерский анамнез и характеристики новорожденных

	Казашки		Русские	
Роды				
1	48,7% (n=974)	-	53,6% (n=207)	-
2-3	47,5% (n=951)	-	44,3% (n=173)	-
Более 4	3,7% (n=76)	max - 6	2,2% (n=8)	max - 7
Медицинский аборт				
Есть	23,6% (n=472)	-	30,6% (n=118)	-
Нет	76,4% (n=1529)	-	69,4% (n=268)	-
Самопроизвольный аборт	12% (n=241)	-	8,8% (n=34)	-
Вес новорожденных	3404,8 (Q1=3167;Q3=3686)	min 2500- max 4000	3406,6 (Q1=3151;Q3=3666)	min 2500-max 4000
Мужского пола	3439,0 (95% ДИ=3407,5-3470,6)			
Женского пола	3339,0 (95% ДИ=3301,8-3376)			
Рост новорожденных	52,2 (Q1=51;Q3=53,5)	min 47-max 59	52,4 (Q1=51;Q3=53,9)	min 47-max 58
Мужского пола	52,68 (95% ДИ=52,5-52,86; p=0,001) min. 47см - max.5 9см			
Женского пола	52,06 (95% ДИ=51,87-52,26; p=0,001) in. 47см - max. 57см			

Таблица 3. Высота стояния дна матки в разные сроки беременности у женщин казахской и русской национальностей

Срок гестации, неделя	казашки			русские		
	Среднее, см	SD	min –max, см	Среднее, см	SD	min-max, см
20	20,31	1,69	13-29	20,21	1,34	17-25
21	20,95	1,69	16-29	20,87	1,34	17,24
22	21,88	1,89	18-30	21,31	1,37	18-24
23	22,94	1,58	18-28	22,94	1,52	19-27
24	23,90	1,56	20-32	23,91	1,53	20-29
25	24,79	1,60	19,32	24,59	1,49	20,28
26	25,78	1,64	22-31	25,39	1,29	23-28
27	26,86	1,67	22-33	26,82	1,43	22-30
28	27,54	1,58	23-35	27,51	1,42	24-31
29	28,90	1,80	24-40	28,72	1,52	24-34
30	29,76	1,55	25-40	29,54	1,69	25-33
31	27,88	2,98	25-37	27,81	2,86	25-34
32	31,36	1,89	26-38	31,28	1,70	27-36
33	32,54	1,79	26-41	32,09	1,42	29-36
34	33,5	1,61	27-39	33,6	1,73	28-38
35	34,30	1,67	29-40	34,45	1,43	30-37
36	35,14	1,67	27-43	35,06	1,55	30-38
37	35,83	1,69	29-40	35,80	1,70	29-40
38	36,62	1,63	30-42	36,69	1,60	33-40
39	36,98	1,76	30-45	36,87	1,99	30-41
40	37,32	1,80	31-41	37,51	1,76	30-41
41	37,39	1,85	34-42	37,62	1,96)	33-40

Количество посещений медицинского специалиста для качественного наблюдения за физиологически протекающей беременностью в Казахстане регламентируется национальным протоколом. Беременная должна посетить ПМСП, в среднем, не менее 6 раз: первое посещение - до 12 недель, второе - в 16-20 недель, третье - в

24-25 недель, четвертое - в 30-32 недели, пятое - в 36 недель, шестое - в 38-40 недель. В случае удлинения срока беременности свыше 41 недели, предусмотрено седьмое посещение [6].

В данном исследовании учтено число посещений вра-

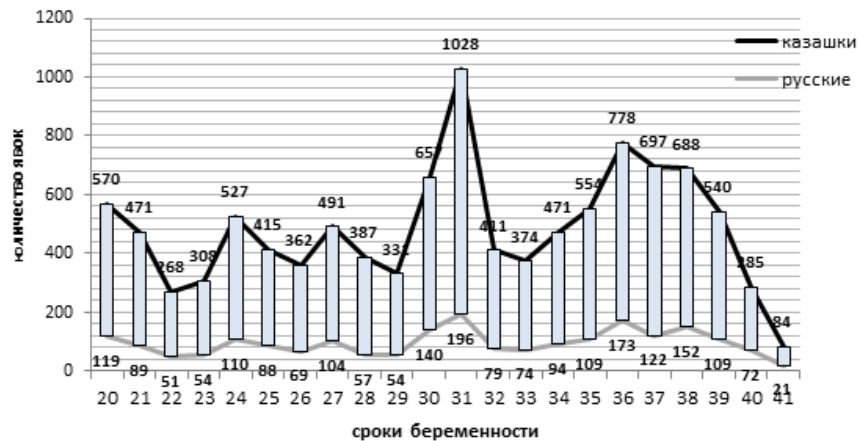


Рис. 2. Количество и сроки посещения учреждений ПМСП беременными в Семейском регионе после 20 недель беременности

ча после 20 недель беременности, когда начинается измерение высоты стояния дна матки у беременных. Общее количество измерений ВДМ составило 12833, из них 10697 измерений проведено у казашек, 2136 – у русских. Каждая женщина после 20 недель беременности посетила врача, в среднем, 5,14 раз (95% ДИ=5,06; 5,21;), что по значению приближалось к рекомендованному числу посещений при физиологически протекающей беременности. Как видно из рис. 2, независимо от национальной принадлежности пики посещений приходятся на рекомендованные сроки, и существует дополнительный пик на сроке беременности 27 недель, что, очевидно, связано с разницей в подсчете сроков беременности. Количество посещений ПМСП до 30 недели беременности составило 4925 – 38,3% всех беременных. После 30 недель – 61,7% (n=7908). Наибольшее количество посещений отмечено в сроке беременности 30-31 неделя, на эти сроки приходится 15,7% (n=2014) от всех посещений. В эти сроки беременные проходят третий УЗИ скрининг. Следующий пик посещений наблюдается с 36 по 38 неделю беременности – 20,3% (n=2605) от всех посещений. Начиная с 39 недели происходит снижение количества посещений, в связи с завершением беременности у большинства женщин.

В таблице 3 приведены средние значения ВДМ в одни и те же сроки у женщин обеих национальностей. Сравнение средних не показало статистически значимых различий между ВДМ (p=0,93), причиной чего, по всей вероятности, является небольшое число беременных русской национальности в пилотном исследовании. Необходимы более масштабные исследования для подтверждения или исключения влияния национального фактора на вес новорожденных.

В то же время, фактором, оказывающим влияние на вес плода при рождении, является ИМТ беременной [20]. Расчеты показали увеличение веса новорожденного с повышением веса матери (U=305235,5; Z=-3,067;

p=0,02;). При построении линейной модели, у женщин в Семейском регионе, с переходом пограничных значений ИМТ от нормального веса к избыточному и к ожирению, вес плода увеличивался на 59,83 гр в каждой группе (p=0,001). Повторные роды также влияют на изменение веса новорожденных (U=597,059,5; Z=-6,839; p=0,0001). У повторнородящих женщин средний вес новорожденных составил 3460,0 граммов (95% ДИ=3415,1;3452,8;), что на 110 граммов больше чем у первородящих (Me=3350), (95%ДИ=3314,6;3355,3).

Выводы: 1. В результате проведенного исследования установлено, что существуют статистически значимые антропометрические различия между женщинами казахской и русской национальности.
 2. На вес плода при рождении влияют пол новорожденного, паритет матери и ее индекс массы тела.
 3. Необходимо проведение масштабных исследований для определения значимости этнической принадлежности беременных, проживающих на территории РК, на характер роста высоты стояния дна матки во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балтакаева А.М., Игисинов Н.С. Пространственная оценка заболеваемости ожирением в Казахстане. Молодой ученый. Изд.: «Молодой ученый»; 2011: 25; Т.2. 153-156.
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал 2015; 2: 5–18.
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. Наука и Здравоохранение. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал 2016; 2.

4. Интернет ресурс «Википедия – свободная энциклопедия». Население Казахстана. Доступен с: https://ru.wikipedia.org/wiki/Население_Казахстана. Update 25.08.2016.
5. Перепись населения Республики Казахстан 2009 года. Краткие итоги. Статистический сборник. Под ред. А.А. Смаилова. Астана: 2010; 110.
6. Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Ведение физиологической беременности. Клинический протокол диагностики и лечения. 2013 г. Доступен : http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/Акушерство-гинекология.pdf
7. Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан // Недостаточный рост плода. Клинический протокол диагностики и лечения. 2014 г. Доступен : http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2014/Акушерство-гинекология.pdf
8. Belizán J. et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 131(6): 643–646.
9. Bhutta Z.A. et al. Stillbirths: what difference can we make and at what cost? *Lancet* (London, England). Elsevier: 2011; 377(9776): 1523–1538.
10. Bochicchio M.A. et al. Online Data Analysis of Fetal Growth Curves. Springer International Publishing 2013; 149–156.
11. Bonellie S. et al. Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births. *BMC Pregnancy Childbirth.* BioMed Central. 2008; 8(1): 5.
12. Emmanuel Stephen Mador, Stephen Daniel Pam, Ishaya Chuwang Pam, Josiah Turi Mutihir, Godwin Iche-nu Adoga J.O.O. Symphysio-Fundal Height Nomogram In Ultrasound Dated Pregnancies. *ASIAN J. Med. Sci.* 2010; 1: 64–67.
13. Gaillard R. et al. Individually customised fetal weight charts derived from ultrasound measurements: The Generation R Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26(12): 919–926.
14. Gardosi J., Clausson B., Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* Blackwell Publishing Ltd. 2009; 116(10): 1356–1363.
15. Imdad A. et al. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health* 2011; 11(3): S1.
16. Lausman A., Kingdom J. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis and Management. *J Obs. Gynaecol Can.* 2013; 35(295): 741–748.
17. MacHado Nardozza L.M. et al. Fetal growth restriction: Current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286(1): 1–13.
18. Pay A.S.D. et al. A new population-based reference curve for symphysis-fundus height. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92(8): 925–933.
19. Peter J.R. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd: 1996; 4.
20. Pözlberger E. et al. Maternal height and pre-pregnancy weight status are associated with fetal growth patterns and newborn size. *J. Biosoc. Sci.* Cambridge University Press 2016; 19(1): 1–16.
21. Robert Peter J. et al. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane database Syst. Rev.* 2015; 9: 9.
22. Vranes H.S., Djakovic I. Length and weight of newborns in Croatia from 1985 to 2009. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015; 127(17–18): 685–690.

SUMMARY

EVALUATION OF ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN FROM DIFFERENT ETHNIC AND SOCIAL GROUPS AND THEIR INFLUENCE ON THE WEIGHT OF NEWBORNS

¹Kystaubayeva A., ¹Semenova Yu., ¹Tanysheva G., ²Bologan I., ³Akylzhanova Zh.

¹Semey State Medical University, Kazakhstan; ²State University of Medicine and Pharmacy named after N. Testemitanu, Chisinau, Moldova; ³Pavlodar branch of Semey State Medical University, Kazakhstan

The aim of the research was to evaluate anthropometric and social characteristics of pregnant women of different ethnic groups and assess their influence on the body weight of a newborn. We conducted a retrospective cross-sectional study at 17 primary health care establishments providing antenatal care in Semey region (Kazakhstan Republic). The content analysis covered 2506 medical records of pregnant women. In our study, the differences in anthropometric indices of pregnant women of Kazakh and Russian ethnicity were statistically significant. The average body weight of Kazakh women (Me=57) at the first pregnancy trimester was lower than that of Russian women (Me=59), U=342800,0; Z=-3,502; p=0.001). The body height of Kazakh women (Me=160.8) was 2.5 cm shorter than that of Russian women ((Me=163.3 cm), U=298505,0; Z=-7,084; p=0.001).

The following factors influenced the neonate's body weight: sex (male infants were 100 gr. heavier, on average, and 0.52 mm higher than female infants (p=0.001)); labour parity (infant's weight in primiparas was 110 grams lower than that of deutiparas (U=597,059,5; Z=-6,839; p=0,0001;)); maternal BMI (BMI increased with increasing birth weight (U=305235,5; Z=-3,067; p=0,02;)).

Keywords: anthropometric characteristics, pregnancy, symphysis-fundus height, birth weight.

РЕЗЮМЕ

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗРАБОТКЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ ГРАФИКОВ РОСТА ВЫСОТЫ СТОЯНИЯ ДНА МАТКИ

¹Жыстаубаева А.С., ¹Семенова Ю.М.,
¹Танышева Г.А., ²Бологан И., ³Акылжанова Ж.Е.

¹Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан; ²Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемизану, Кишинев, Молдова; ³Павлодарский филиал ГМУ г. Семей, Республика Казахстан

Ретроспективное поперечное исследование проведено в 17 учреждениях г. Семей и Семейского региона РК, оказывающих антенатальный уход, для изучения антропометрических и социальных характеристик беременных женщин и их влияния на вес новорожденного. Проведен контент-анализ 2506 индивидуальных карт беременных. Использованы описательные статистики, параметрические и непараметрические критерии для несвязанных выборок.

Выявлены статистически значимые различия в антропометрических показателях у беременных казахской и русской этнической принадлежности. Средний вес женщин казашек ($M_e=57$) в первом триместре беременности был меньше, чем у женщин русской национальности ($M_e=59$) ($U=342800,0$; $Z=-3,502$; $p=0,001$). Рост женщин-казашек ($M_e=160,8$) был на 2,5 см меньше в сравнении с женщинами русской этнической принадлежности ($M_e=163,3$ см) ($U=298505,0$; $Z=-7,084$; $p=0,001$). На увеличение массы тела новорожденного влияют следующие факторы: пол ребенка (новорожденные мужского пола имели больший вес, в среднем, на 100 граммов и больший рост на 0,52 мм, чем новорожденные женского пола, ($p=0,001$); паритет родов матери (вес новорожденных у женщин с первыми родами был на 110 граммов меньше, чем у беременных с повторными родами ($U=597,059,5$; $Z=-6,839$; $p=0,0001$); ИМТ матери (с повышением ИМТ возрастал и вес новорожденных ($U=305235,5$; $Z=-3,067$; $p=0,02$).

რეზიუმე

საშვილოსნოს ფუძის დგომის ზრდის ეროვნული გრაფიკების შემუშავებაში ჩართული ორსულების ანთროპომეტრული და სოციალური მახასიათებლები

¹ა. კისტაუბაევა, ¹ი. სემიონოვა, ¹გ. ტანიშევა,
²ი. ბოლოგანი, ³ჟ. აკილჯანოვა

¹ქ. სემეის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა; ²ნ. ტესტემიციანუს სახელობის მედიცინისა და ფარმაციის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, კიშინიოვი, მოლდოვა; ³სემეის სამედიცინო უნივერსიტეტის პავლოდარის ფილიალი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

ორსულების ანთროპომეტრული და სოციალური მახასიათებლებისა და ახალშობილთა წონაზე მათი გავლენის შესწავლის მიზნით ქ. სემეის და ყაზახეთის რესპუბლიკის სემეის რეგიონის 17 დაწესებულებაში, სადაც ხორციელდება ანტენატალური მოვლა ჩატარებულია რეტროსპექტიული ჯვარედინი კვლევა. ჩატარდა ორსულების 2506 ინდივიდუალური ბარათის კონტენტ-ანალიზი. გამოყენებულია აღწერილობითი სტატისტიკა, შეფასების პარამეტრული და არაპარამეტრული კრიტერიუმები დამოუკიდებელი ამონარჩევებისათვის. გამოვლენილია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ყაზახური და რუსული ეთნიკური კუთვნილების ორსულების ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებს შორის. ყაზახი ქალების საშუალო წონა ორსულობის პირველ ტრიმესტრში იყო ნაკლები ($M_e=57$), ვიდრე რუსი ქალებისა ($M_e=59$) ($U=342800,0$; $Z=-3,502$; $p=0,001$). ყაზახი ქალების სიმაღლე ($M_e=160,8$) იყო 2,5 სმ-ით ნაკლები რუსული ეთნიკური კუთვნილების ქალებთან შედარებით (ახალშობილის სხეულის მასის ზრდაზე მოქმედებენ შემდეგი ფაქტორები: ბავშვის სქესი (მამრობითი სქესის ახალშობილებს ჰქონდათ, საშუალოდ, 100 გრამით მეტი წონა და 0,52 სმ-ით მეტი სიმაღლე, ახალშობილ გოგონებთან შედარებით, $p=0,001$); დედის მშობიარობის პარიტეტი (პირველმშობიარე დედების ახალშობილების წონა იყო 110 გრამით ნაკლები, ვიდრე განმეორებით მშობიარეებისა ($U=597,059,5$; $Z=-6,839$; $p=0,0001$); დედის სხეულის მასის ინდექსის ზრდასთან ერთად იზრდებოდა ახალშობილის წონაც; $U=305235,5$; $Z=-3,067$; $p=0,02$).

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИАМИНОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Басистый А.В.

*Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина*

Содержание полиаминов в эритроцитах крови у беременных при задержке роста плода, по всей вероятности, играет немаловажную роль в нарушении биохимического гомеостаза в системе мать-плацента-плод. Полиамины известны как значимые медиаторы клеточного роста и пролиферации, регуляторы внутриклеточного уровня ионов кальция и проницаемости митохондриальных мембран [8]. Полиамины, являясь низкомолекулярными поликатионами, способны связываться с внутриклеточными отрицательно заряженными молекулами (РНК, ДНК, белками), изменять их активность, регулировать экспрессию генов [7]. Полиамины играют существенную роль в росте клетки благодаря эффектам на уровне транскрипции и трансляции, модулируют функции ДНК, нуклеозидтрифосфатов, белков и особенно РНК, влияют на белковый синтез, стимулируя сборку 30S рибосомальных субъединиц, на деградацию и аминокислотирование РНК [5,6,9], фосфорилирование белков, на превращение В формы ДНК в Z-форму, на прогрессию клеточного цикла, апоптоз и функцию ионных каналов. Природные полиамины (путресцин, спермидин и спермин) способны к самосборке в стимулирующем физиологическом окружении в агрегаты, которые взаимодействуют с геномной ДНК и защищают ее от деградации нуклеазами [3]. В работах по изучению биологической роли полиаминов была обнаружена корреляционная зависимость между интенсивностью роста тканей, активностью орнитиндекарбоксилазы и содержанием полиаминов в ходе эмбрионального развития организма, а также при регенерации тканей, гипертрофии органов [1]. Stocker I.P. и Sipos P.I. [2] считают, что эндотелий является основным объектом медиаторов, вырабатываемых плацентой. Нарушение обмена полиаминов в эндотелии является одним из ведущих факторов его дисфункции [10]. В основе развития плацентарной дисфункции лежит эндотелиальная дисфункция, которая формируется на фоне неполноценного ремоделирования маточных спиральных артерий. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения является одной из первичных звеньев в цепи функциональных механизмов формирования задержки роста плода и, как следствие, гемодинамических изменений в системе мать-плацента-плод.

Целью исследования явилось определить содержание полиаминов в эритроцитах крови у беременных женщин с задержкой роста плода разной степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включены 100 беременных женщин сроком от 23 до 40 недель гестации, из них 80 женщин с задержкой роста плода разной степени тяжести составили основную группу; группу контроля - 20 беременных с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени тяжести задержки роста плода беременные женщины основной группы разделены на 3 клинические подгруппы: в I подгруппу вошли 38 беременных женщин с задержкой роста плода первой степени; во II подгруппу - 22 беременные с задержкой роста плода второй степени; в III подгруппу - 20 беременных с задержкой роста плода третьей степени. Все наблюдавшиеся женщины были в возрасте от 20 до 31 года (средний возраст обследуемых составлял 24,6±3,7 года). По возрасту, индексу массы тела, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обследуемых групп были сопоставимы. Во всех группах преобладали первородящие женщины: в I подгруппе - 20 (52,64%), во II подгруппе - 12 (54,55%), в III подгруппе - 11 (55%) и в группе контроля - 10 (50%). Медицинские аборт (от 1 до 3) имели место в анамнезе: 15,79% у женщин I подгруппы, 18,19% - у женщин II подгруппы, 20% у женщин III подгруппы и 15% у женщин в группе контроля. Наличие хронической урогенитальной инфекции выявлено у 26,32% у женщин в I подгруппе, 27,28% женщин во II подгруппе, 30% женщин в III подгруппе и 25% женщин в группе контроля. Самопроизвольные выкидыши ни у одной из пациенток не отмечались. Все исследования выполнены с соблюдением биоэтических норм и информированного согласия женщин. Выявление задержки роста плода у беременных, формы и степени тяжести, а также нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока производилось посредством ультразвукового и доплерометрического исследований. Ультразвуковое и доплерометрическое исследования беременным проводили с помощью ультразвукового диагностического аппарата Medison Accuvix XQ с функцией цветного доплеровского картирования и конвексным электронным датчиком с частотой 3,5 МГц. Для диагностики задержки роста плода полученные данные фетометрии сравнивали с нормативными показателями для данного срока беременности. При этом выделяли 3 степени задержки роста плода: 1-я степень - отставание фетометрических показателей на 2 недели; 2-я степень - на 3-4 недели; 3-я степень - на 4 недели и более. В зависимости от пропорциональности отставания разных показателей выделяли симметричную и асимметричную формы задержки роста плода. Исходом

родов в контрольной группе беременных женщин было рождение здоровых доношенных новорожденных, а в основной группе рождение доношенных и недоношенных новорожденных с задержкой роста плода соответствующей степени тяжести.

Определение содержания полиаминов в эритроцитах крови у беременных женщин проводили с помощью метода жидкостной хроматографии высокого давления на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) [4].

Подготовка образцов. Забор крови проводили с 9.00 до 10.00 часов из локтевой вены в количестве 5 мл в пробирки с гепарином. Пробирки с кровью центрифугировали на 10000 об/мин 10 минут. Затем отделяли эритроциты, которые гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера в 1М перхлорной кислоты (HClO_4) и оставляли на сутки при 4°C в холодильнике. Образцы центрифугировали при 4°C на 10000 об/мин 20 минут. Затем сливали надосадочную фракцию и отмывали осевшие эритроциты дважды 0,5 мл натрий-фосфатным буферным раствором ($\text{pH}=7,4$) и каждый раз центрифугировали при 4°C на 10000 об/мин 10 минут. Перемешивали осадок на Vortex 30 сек при 25°C . Добавляли 200 мкл холодной 1М HClO_4 и перемешивали осадок на Vortex 1 мин при 25°C . К образцам добавляли 80 мкл Na_2CO_3 .

Приготовление стандарта. В качестве стандарта применяли эквимоллярную смесь стандартных полиаминов (путресцин·2HCl, спермидин·3HCl, спермин·4HCl, N^1 - и N^8 -ацетилспермидин, ацетилпутресцин, N^1 -ацетилспермин) из расчета 25 пмоль на пробу. Смесь стандартов, предварительно растворенных в перхлорной кислоте, готовили аналогично исследуемым образцам. При исследованиях использовали растворители и стандарты фирмы Sigma-Aldrich (США).

Дансирование образцов. Готовили раствор дансилхлорида. На 2 мл ацетона 10 мг 5-(диметиламино)нафтален-1-сульфонил хлорида. Добавляли к образцам 160 мкл раствора дансилхлорида и ставили на 1,5 часа в термостат при 40°C . После дансирования к образцам добавляли 0,3 мл циклогексана и интенсивно встряхивали. Центрифугировали при 4°C на 14000 об/мин 10 минут. Отбирали фракцию циклогексана и переносили ее в тигели для вакуумной сушки. Процедуру с циклогексаном повторяли три раза. Циклогексановые фракции высушивали в вакуумной сушке при комнатной температуре в темноте; оставшийся осадок растворяли в 400 мкл метанола и фильтровали через фильтр фирмы Iso-Disc™ PTFE-25-2 25 мм×0,2 мм, а затем переносили в посуду для проведения хроматографии.

Анализ образцов. Хроматографическое разделение проводили на колонке для жидкостной хроматографии

высокого давления (HPLC Column ZORBAX SB-C8 4,6 x 250 mm; 5-micron «Agilent Technologies») в градиенте концентраций ацетонитрил : вода (50 : 50 до 20 минут; затем с 20-й минуты до 35-й минуты в чистом ацетонитриле) при скорости потока 1 мл/мин. На один образец с промыванием колонки использовали 80 мл ацетонитрила. Уровень полиаминов определяли при длине волны излучения 342 нм и эмиссии 512 нм. Проводили перерасчеты уровней полиаминов в нмоль/мл.

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием стандартных лицензированных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica».

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования выявлено, что у беременных в сроке гестации с 23 по 29 недель содержание путресцина в эритроцитах крови достоверно повышено в сравнении с показателями контрольной группы ($p<0,05$) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до $0,56\pm 0,7$ нмоль/мл; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до $0,62\pm 0,2$ нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до $0,75\pm 0,3$ нмоль/мл. Содержание спермина в эритроцитах крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы ($p<0,05$) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до $23,2\pm 3,6$ нмоль/л; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до $18,4\pm 2,9$ нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до $14,1\pm 5,2$ нмоль/мл. Содержание спермидина в эритроцитах крови достоверно снижено в сравнении с показателями контрольной группы ($p<0,05$) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до $15,8\pm 2,1$ нмоль/л; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до $13,6\pm 9,4$ нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до $9,3\pm 2,8$ нмоль/мл.

В сроке гестации с 30 по 36 недель установлено, что содержание путресцина в эритроцитах крови было достоверно повышено по отношению к показателям контрольной группы ($p<0,05$) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до $0,54\pm 0,3$ нмоль/мл; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до $0,58\pm 0,5$ нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до $0,63\pm 0,6$ нмоль/мл. Содержание спермина в эритроцитах крови достоверно снижено в сравнении с показателями контрольной группы ($p<0,05$) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до $25,4\pm 2,9$ нмоль/л; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до $21,3\pm 5,8$ нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до $17,4\pm 3,2$ нмоль/мл. Содержание сперми-

Таблица. Содержание полиаминов (нмоль/мл) в эритроцитах крови у обследуемых беременных (M±m)

Группы обследованных	Срок гестации 23-29 недель			Срок гестации 30-36 недель			Срок гестации 37-40 недель		
	Путресцин	Спермин	Спермидин	Путресцин	Спермин	Спермидин	Путресцин	Спермин	Спермидин
Контрольная группа, n=20	0,52±0,9	28,4±4,3	17,2±6,3	0,51±0,8	30,4±5,6	19,8±5,4	0,53±0,7	28,5±7,9	19,2±3,7
I подгруппа, n=38	0,56±0,7*	23,2±3,6*	15,8±2,1*	0,54±0,3*	25,4±2,9*	16,3±4,1*	0,55±0,4*	25,8±4,7*	17,8±5,9*
II подгруппа, n=22	0,62±0,2*	18,4±2,9*	13,6±9,4*	0,58±0,5*	21,3±5,8*	13,2±5,3*	0,59±0,2*	23,4±5,6*	15,3±6,4*
III подгруппа, n=20	0,75±0,3*	14,1±5,2*	9,3±2,8*	0,63±0,6*	17,4±3,2*	11,9±2,7*	0,61±0,5	20,7±6,2	12,4±1,8

примечание: * – различие показателей достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

дина в эритроцитах крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в I подгруппе у беременных с задержкой роста плода I степени до 16,3±4,1 нмоль/л; во II подгруппе у беременных с задержкой роста плода II степени до 13,2±5,3 нмоль/л; в III подгруппе у беременных с задержкой роста плода III степени до 11,9±2,7 нмоль/мл.

В проведенном исследовании у беременных в сроке гестации с 37 по 40 неделю гестации установлено, что содержание путресцина в эритроцитах крови было достоверно повышено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в I группе у беременных с задержкой роста плода I степени до 0,55±0,4 нмоль/мл; во II группе у беременных с задержкой роста плода II степени до 0,59±0,2 нмоль/л. В III группе у беременных с задержкой роста плода III степени содержание путресцина в эритроцитах крови было повышено до 0,61±0,5 нмоль/мл, но значение было не достоверным при (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. Содержание спермина в эритроцитах крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в I группе у беременных с задержкой роста плода I степени до 25,8±4,7 нмоль/л; во II группе у беременных с задержкой роста плода II степени до 23,4±5,6 нмоль/л. В III группе у беременных с задержкой роста плода III степени содержание спермина в эритроцитах крови было снижено до 20,7±6,2 нмоль/мл, но значение было не достоверным при (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. Содержание спермидина в эритроцитах крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в I группе у беременных с задержкой роста плода I степени до 17,8±5,9 нмоль/л; во II группе у беременных с задержкой роста плода II степени до 15,3±6,4 нмоль/л. В III группе у беременных с задержкой роста плода III степени содержание спермидина в эритроцитах крови было снижено до 12,4±1,8 нмоль/мл, но значение было не достоверным при (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (таблица).

В проведенном исследовании выявлено, что содержание исследуемых полиаминов значительно ниже у беременных женщин с задержкой роста плода, чем у беременных с физиологическим течением беременности. При этом содержание путресцина выше, а содержание спермидина и спермина было достоверно снижено у беременных женщин с задержкой роста плода по сравнению с контрольной группой беременных.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о нарушенном обмене полиаминов у беременных женщин с задержкой роста плода. Дисбаланс полиаминов прогрессировал соответственно степени тяжести задержки роста плода у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bachrach U. Function of naturally occurring polyamines. N.Y.: Acad. Press; 1973.
2. Crocker I.P., Sipos P.I. Review: Endothelial progenitor cells in pregnancy and obstetric pathologies. Placenta 2013; 34: S62–S67.
3. Di Luccia A., Picariello G., Iacomino G. et al. The in vitro nuclear aggregates of polyamines. FEBS J. 2009; 276(8): 2324–2335.
4. Gerbaut L. Determination of erythrocytic polyamines by reversed-phase liquid chromatography. Clin. Chem. 1991; 37(12): 2117-2120.
5. Higashi K., Terui Y., Suganami A. et al. Selective structural change by spermidine in the bulged-out region of double-stranded RNA and its effect on RNA function. J. Biol. Chem. 2008; 283(47): 32989–32994.
6. Higashi K., Terui Y., Inomata E. et al. Selective structural change of bulged-out region of double-stranded RNA. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008; 370(4): 572–579.
7. Igarashi K., Kashiwagi K. Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 271: 559–564.
8. Ignarro L.J., Buga G.M., Wei L.H. Role of the arginine nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth

muscle cell proliferation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 74202-74208.

9. Igarashi K., Sakamoto I., Goto N. et al. Interaction between polyamines and nucleic acids or phospholipids. Arch. Biochem. Biophys. 1982; 219: 438-443.

10. Wong-Baeza C., Bustos I., Serna M. et. al. Membrane fusion inducers, chloroquine and spermidine increase spermidine increase lipoplex-mediated gene transfection. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010; 396: 549-554.

SUMMARY

POLYAMINE CONCENTRATION IN ERYTHROCYTES IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Basystyi O.

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to determine polyamine concentration in erythrocytes in the blood of pregnant women with intrauterine growth retardation of different severity.

The study included 100 pregnant women (from 23 to 40 weeks of gestation). The main group consisted of 80 pregnant women with intrauterine growth retardation. The control group consisted of 20 women with physiological course of pregnancy. The patients of the main group were divided into three clinical groups regarding intrauterine growth retardation staging. Group I included 38 pregnant women with stage I IUGR, 22 pregnant women with stage II IUGR were in group II and 20 pregnant women with stage III IUGR - in group III. Polyamine concentration in erythrocytes in the blood of pregnant women with intrauterine growth retardation was determined by using Agilent 1200 series (USA) high performance liquid chromatography [4]. The standards of polyamine hydrochlorides were obtained from Sigma-Aldrich Company (USA). The variational methods were used to make the statistical analysis of outcomes by standard licensed computer programs: STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica». The study results were presented in the form of $M \pm m$ and differences were considered reliable at $p < 0,05$ by Student's t-criterion.

The conducted study has revealed that polyamine concentration in erythrocytes in the blood of pregnant women with intrauterine growth retardation is drastically lower if compared with pregnant women with physiological course of pregnancy. At the same time the putrescine concentration is higher, and spermidine and spermine concentrations are significantly reduced in the pregnant women with intrauterine growth retardation in comparison with the control group. According to the obtained results the polyamine exchange proves to be disturbed in pregnant women with intrauterine growth retar-

ation. The progression of polyamine imbalance depends on the severity of fetal growth retardation in pregnant women.

Keywords: intrauterine growth retardation (IUGR), erythrocytes, pregnant women, polyamines.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИАМИНОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Басистый А.В.

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Целью исследования явилось определить содержание полиаминов в эритроцитах крови у беременных женщин с задержкой роста плода разной степени тяжести.

В исследование включены 100 беременных женщин сроком 23-40 недель гестации, из них 80 беременных женщин с задержкой роста плода составили основную группу. Группу контроля составили 20 женщин с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени задержки роста плода беременные женщины основной группы были разделены на 3 клинические подгруппы: в I подгруппу вошли 38 беременных женщин с задержкой роста плода 1-й степени; во II подгруппу – 22 беременные женщины с задержкой роста плода 2-й степени; в III подгруппу – 20 беременных женщин с задержкой роста плода 3-й степени.

Определение содержания полиаминов в эритроцитах крови у беременных женщин проводили с помощью метода жидкостной хроматографии высокого давления на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США). В качестве стандартов служили гидрохлориды полиаминов фирмы Sigma-Aldrich (США). Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием стандартных лицензированных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA. Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$, а различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Анализ данных исследования выявил, что содержание полиаминов значительно ниже у беременных с задержкой роста плода, чем с физиологическим течением беременности. При этом содержание путресцина выше, а содержание спермидина и спермина достоверно понижено у беременных с задержкой роста плода по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о нарушенном обмене полиаминов у беременных с задержкой роста плода. Дисбаланс полиаминов прогрессировал соответственно степени тяжести задержки роста плода у беременных.

რეზიუმე

პოლიამინების შემცველობა სისხლის ერითროციტებში ორსულებში ნაყოფის ზრდის შეფერხებით

ა. ბასისტი

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ეროვნული სამედიცინო მეცნიერების აკადემიის პედიატრიის, მენობის და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი”, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის ერითროციტებში პოლიამინის შემცველობის განსაზღვრა ორსულებში ნაყოფის სხვადასხვა სიმძიმის ხარისხით შეფერხების დროს.

გამოკვლეულია 100 ორსული, 23-დან 40 კვირის გესტაციით, მათ შორის 80-ს აღენიშნებოდა ნაყოფის ზრდის შეფერხება. 20 ქალმა ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი. ძირითადი ჯგუფის ორსულები ნაყოფის ზრდის შეფერხების ხარისხის გათვალისწინებით დაიყო სამ ქვეჯგუფად: I ქვე-

ჯგუფი - 38 ორსული ნაყოფის ზრდის I ხარისხის შეფერხებით, II ქვეჯგუფი – 22 ორსული ნაყოფის ზრდის II ხარისხის შეფერხებით, III ქვეჯგუფი – 20 ორსული ნაყოფის ზრდის III ხარისხის შეფერხებით.

პოლიამინების რაოდენობის განსაზღვრა სისხლის ერითროციტებში ორსულებში ხდებოდა მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით ქრომატოგრაფზე Agilent 1200 (აშშ). შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით და კომპიუტერული პროგრამით Statistica v.6, Microsoft Excel, ANOVA. კვლევის შედეგები წარმოდგენილია M±m-სახით, სხვაობის შეფასება ხდებოდა სტიუდენტის კრიტერიუმით $p < 0,05$ სარწმუნოებით.

კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ გამოსაკვლევი პოლიამინების შემცველობა სისხლში გაცილებით დაბალი იყო ორსულებში ნაყოფის ზრდის შეფერხებით, ვიდრე ქალებში ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით. პუტრესცინის მაჩვენებელი უფრო მაღალი, ხოლო სპერმინის და სპერმინის კი სარწმუნოდ უფრო დაქვეითებული იყო ორსულებში ნაყოფის ზრდის შეფერხებით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევის შედეგები მოწმობენ, რომ ორსულებში, ნაყოფის ზრდის შეფერხებით აღინიშნება პოლიამინების ცვლის დარღვევა; პოლიამინების დისბალანსი პროგრესირებს ნაყოფის ზრდის შეფერხების სიმძიმის ხარისხის შესაბამისად.

МЕТРОПЛАСТИКА ПРИ АКУШЕРСКОМ ПЕРИТОНИТЕ, ВОЗНИКШЕМ НА ФОНЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ МАТКИ

Тусупкалиев Ак.Б., Дарибай Ж.Ж., Садуов М.А., Досимбетова М.Б., Рахметуллина Г.С.

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова,
Актобе, Республика Казахстан*

Начало XXI века войдет в историю акушерства как период расширения показаний к операции кесарева сечения и высокой частоты родоразрешающих операций.

В последние годы во многих странах мира имеет место определенная агрессия при ведении родов: раннее вскрытие плодного пузыря, раннее начало активации родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод, высокий процент кесарева сечения. Его частота во многих странах превышает 22% (Канада, Швейцария), в некоторых (США, страны Латинской Америки, Китай) достигает 30% и выше. В России

и Казахстане частота оперативного родоразрешения составляет, в среднем, 10% [7,8,11]. По данным Областного перинатального центра (ОПЦ) г. Актобе, этот показатель в 2009 году составил 8,7%, а в 2013 году достиг 16,2% и по сей день проявляет тенденцию к увеличению.

Рассматривая операцию кесарева сечения как один из бережных методов родоразрешения для плода, не следует забывать и о проблемах, связанных с этой операцией. К ним относятся более высокие показатели материнской смертности в сравнении с физиологиче-

скими родами, высокая частота гнойно-септической заболеваемости, рост стоимости акушерской помощи, увеличение из года в год числа женщин репродуктивного возраста с оперированной маткой.

Имеются опасения дальнейшего увеличения частоты применения кесарева сечения в нашей стране, обусловленное такими объективными причинами, как повышение числа первородящих старшего возраста, наличие кесарева сечения в анамнезе, рубцовые изменения матки после миомэктомии, произведенной лапароскопическим доступом, рост процента женщин после экстракорпорального оплодотворения, расширение показаний к кесаревому сечению в интересах плода. Увеличению частоты операций кесарева сечения способствуют объективные методы получения информации о состоянии плода, часто приводящие к гипердиагностике (кардиомониторинг плода, ультразвуковое исследование). Улучшение методов реанимации и выхаживания недоношенных детей способствует увеличению частоты кесарева сечения [1,2,5].

Рост показателей частоты операций кесарева сечения закономерно влечет повышение частоты послеоперационных инфекционных осложнений. По данным различных авторов [3,10], частота гнойно-септических заболеваний после кесарева сечения колеблется в пределах от 13,3 до 54,3%, а у женщин с высоким инфекционным риском они достигают 91% [6,9]. Несмотря на то, что такое грозное осложнение как перитонит после операции кесарева сечения в настоящее время встречается относительно редко (0,2-0,8%), в структуре причин материнской смертности большие перитонитом и сепсисом составляют от 36,7-37,9% до 45,5-49,8% [12].

Длительное время в акушерско-гинекологической практике при возникновении гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения (перитонит на фоне эндометрита, абсцедирование миометрия, абсцесс позадипузырной клетчатки, параметрия или абсцессы, сформировавшиеся при участии смежных с маткой органов, гнойное поражение придатков) выполнялась травмирующая для женщины операция - экстирпация послеродовой матки с маточными трубами [18,20], что лишает женщину репродуктивной возможности. Вышеизложенное диктует необходимость разработки новых хирургических методов лечения, которые позволят сохранить матку у женщин фертильного возраста [15,17]. Современные технологии имеют широкие возможности в лечении гнойно-септических осложнений в акушерской практике и позволяют улучшить результаты, что открывает новые перспективы в разработке органосберегающего направления в акушерстве [13,14,19].

Целью исследования явилась оценка эффективности метода метропластики при акушерском перитоните, возникшем на фоне несостоятельности швов матки для сохранения репродуктивной функции женщин.

Материал и методы. В работе приведены результаты лечения 15 женщин за период с августа 2010 г. по август 2014 года, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, послеоперационный период у которых осложнился акушерским перитонитом на фоне несостоятельности шва на матке. Всем роженицам проведено органосохраняющее хирургическое лечение.

Клиническую характеристику состояния здоровья обследованных женщин, находившихся на лечении в Областном перинатальном центре г. Актобе, проводили с помощью специальной карты обследования, включающей рутинные методы, а также диагностические критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сепсиса на фоне перитонита, интегральные шкалы оценки степени тяжести состояния и органных дисфункций.

В исследовании руководствовались критериями диагностики ССВР и классификацией, предложенной согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины ACCP/SCCM (1992) и диагностическими критериями сепсиса, предложенными М.М. Levy в 2003 году [16].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) отражает степень эндогенной интоксикации при гнойно-септических заболеваниях любой локализации и позволяет осуществлять в динамике оценку эффективности лечения; рассчитывается по формуле Я.Я. Кальф-Калифа [4].

Алгоритм обследования. Всех родильниц с клинической картиной акушерского перитонита госпитализировали в отделение интенсивной терапии. Проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение ЛИИ, эхографическое исследование органов малого таза и брюшной полости, влагалищно-абдоминальное исследование, осмотр хирурга, анестезиолога-реаниматолога, микробиологическую диагностику (содержимое полости матки).

Тактика ведения. При наличии у родильниц с акушерским перитонитом клинических и лабораторных данных ССВР и сепсиса стартовую антибактериальную терапию проводили препаратами цефалоспоринового ряда в суточной дозе. Выполняли органосохраняющую операцию, включающую иссечение некротизированных участков на матке, выскабливание полости матки, метропластику (двухрядный узловатый викриловый шов), назоинтестинальную

интубацию кишечника, дренирование брюшной полости и чреззондовую внутрикишечную и внутривенную озонотерапию.

Внутрикишечная чреззондовая озонотерапия в Республике Казахстан впервые разработана и внедрена в практику в 2002 г. [3].

Чреззондовая внутрикишечная и внутривенная озонотерапия проводилась по следующей методике: 400 мл 5% стандартного раствора глюкозы озонируется в течение 20 минут в защищенном от света флаконе и вводится в кишечник 2 раза в сутки. Для обеспечения экспозиции интубационный зонд прикрывается на 1 час. При внутривенной озонотерапии 400 мл 5% озонированного раствора внутривенно вводят пациенту 2 раза в сутки.

Результаты и их обсуждение. Контингент обследованных женщин был репродуктивного возраста, средний возраст составил $25 \pm 2,1$ года. Первородящих было 73,3%, повторородящих - 26,6%.

Анализ индивидуальных карт беременных показал, что у всех женщин беременность протекала на фоне умеренной анемии.

Все женщины родоразрешены в доношенном сроке. Показаниями к оперативному родоразрешению у 46,6% беременных была тазово-головная диспропорция, возникшая во втором периоде родов; у 33,3% - нарушение состояния плода; у 13,3% показанием послужило ножное предлежание плода и у 6,6% состояние после пластики глазного дна. В большинстве случаев операция кесарева сечения произведена в экстренном порядке - 80%, в 20% случаев - в плановом порядке. У всех женщин кесарево сечение выполнено поперечным разрезом в нижнем сегменте матки, с последующим восстановлением разреза на матке двухрядным викриловым швом по Ревердену. У 53,3% пациенток швы наложены на кожу по Донати, у 46,6% - внутрикожный косметический шов. Продолжительность операции варьировала в пределах от 33 до 43 минут. В одном случае имелись интраоперационные трудности, обусловленные спаечным процессом в брюшной полости. Кровопотеря составила, в среднем, 515 мл, у одной женщины - 750 мл. Антибактериальная профилактика проведена всем роженицам интраоперационно, согласно клиническим протоколам, основным препаратом являлся ампициллин 2,0 внутривенно капельно.

В послеоперационном периоде антибактериальная терапия проводилась у 46,6% женщин. Показанием для антибактериальной терапии в послеоперационном периоде явилось проведение операции кесарева сечения во втором периоде.

Состояние новорожденных - удовлетворительное, вес - в пределах от 3700,0 до 4200,0 гр, оценка по шкале Апгар 7 и более баллов.

В 80% случаев первые клинические симптомы выявлены, в среднем, на 4 сутки послеоперационного периода. Мы их выделили как группу со «слабо выраженной картиной». Среди них у 8 (53,3%) рожениц отмечалось вздутие живота, у 7 (46,6%) рожениц в течение первых суток наблюдалось субфебрильное повышение температуры тела $37,5-37,8^{\circ}\text{C}$, у 6 (40%) - тахикардия.

В 20% случаев клинические симптомы развились позже - на 6 сутки (группа с «остро выраженной клиникой»). Клинические проявления у этой группы были в виде тошноты и рвоты, напряжения мышц передней брюшной стенки, отмечалась стойкая тахикардия, повышение температуры тела до $39-40^{\circ}\text{C}$.

При проведении релапаротомии и ревизии раны на матке у пациенток со «слабо выраженной клиникой» (80%) выявлена несостоятельность швов с образованием сквозных дефектов, через которые происходило инфицирование брюшной полости.

У 5 пациенток выявлена несостоятельность швов на матке с инфицированием брюшной полости путем пропитывания мышечной стенки матки гнойным содержимым из ее полости с образованием гнойно-некротического налета. Наряду с вышеизложенным, выявлено наличие гнойного выпота до 200 мл, что указывало на возникновение местного акушерского перитонита (рис.).

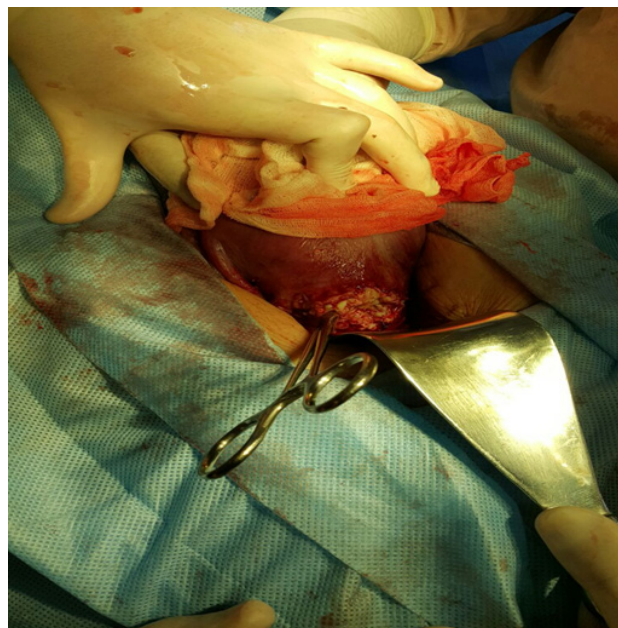


Рис. Пропитывание мышечной стенки матки гнойным содержимым с образованием гнойно-некротического налета

В 3 (20%) случаях отмечалось полное расхождение швов на матке в сочетании признаками распространенного перитонита (наличие гнойного выпота достигало 1000 мл).

В послеоперационном периоде лечение проводилось по общим принципам: комплексная антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с препаратами метрогила и противогрибковыми средствами; инфузионная, утеротоническая, десенсибилизирующая и направленная на коррекцию микроциркуляции терапия.

В послеоперационном периоде у рожениц со «слабо выраженной клиникой», которым была произведена органосохраняющая операция, на 2-3 сутки отмечалось: отсутствие гнойных выделений из половых путей и нормализация температуры тела; на 5-7 сутки - нормализация показателей крови (в частности, лейкоцитарной формулы).

В послеоперационном периоде в группе женщин с «остро выраженной клиникой», которым была проведена органосохраняющая операция отмечалось более затяжное течение. Учитывая постоянное учащение пульса, вздутие живота (несмотря на стимуляцию желудочно-кишечного тракта), выраженную болезненность матки и стойкую температуру тела (39-40° С) в течение первых 2 суток - дополнительно к основному лечению, была добавлена чреззондовая внутрикишечная и внутривенная озонотерапия, что имело дополнительный положительный эффект: с одной стороны, произошла нормализация функций кишечного тракта и печени, что препятствовало распространению инфекционно-токсического агента в организме; а с другой стороны, обеспечило устранение гипоксии и окислительно-восстановительных процессов в организме и в совокупности послужило профилактикой развития полиорганной недостаточности.

Все пациентки выписаны из стационара с выздоровлением. Средняя продолжительность пребывания рожениц в стационаре составила 15 койко-дней.

Результаты исследования позволяют заключить, что применение органосохраняющих операций в комплексном лечении акушерского перитонита является альтернативой общепринятой, традиционной акушерской тактике, основанной на удалении первичного очага инфекции. Сохранение матки – это, в первую очередь, сохранение репродуктивной функции женщины, что сохраняет шанс повторных беременностей.

Согласно отдаленным результатам после органосохраняющей операции у 1 женщины повторная беременность наступила через 2 года и у 2 - через год.

Течение последующих беременностей было без каких-либо осложнений. Все 3 женщины повторно прооперированы в сроке 39 недель: 2 женщины - в плановом порядке и 1 - в экстренном порядке (начало родовой деятельности). Особенностью операций во всех 3 случаях был спаечный процесс в нижнем сегменте. Послеоперационный период протекал без осложнений, все беременные получали антибактериальную терапию; выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на 9 сутки.

На основании вышеизложенного вынесены следующие выводы:

1. При возникновении перитонита после кесарева сечения необходима адекватная оценка клинических проявлений.
2. Данная хирургическая тактика может быть использована во всех родовспомогательных учреждениях.
3. Необходимо соблюдать этапность выполнения данной операции: релапаротомия, выскабливание стенок матки, иссечение некротических тканей на матке, наложение вторичных швов на матку, назоинтестинальная интубация кишечника, дренирование брюшной полости, при затяжном течении послеоперационного периода дополнительное применение чреззондовой внутрикишечной и внутривенной озонотерапии, обеспечивающей улучшение исхода послеоперационного периода.
4. Развитие перитонита после операции кесарева сечения не является обязательным показанием к удалению органа, что сохраняет шанс на повторную беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. СПб.: СпецЛит; 2005: 459.
2. Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Павлова Л.П. и др. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. СПб.: ООО «Издательство Н-Л»: 2002; 432.
3. Изимбергенов Н.И., Изимбергенов М.Н., Елемисов А.А., Абишев К.С. Внутрикишечная зондовая озонотерапия в хирургии разлитого гнойного перитонита. Актобе: 2002;198.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение. Врачебное дело 1941; I: 31-3.
5. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс; 2001: 195-222.
6. Кэмпбелл Ст., Лиза К., ред. Акушерство от десяти учителей: Пер. с англ. 17-е изд. М.:МИА; 2004: 464.
7. Сидорова И.С., Макаров И.О., Леваков С.А. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания. М.: ООО «МИА»; 2006: 128.
8. Стрижаков А.Н., Басев О.Р., Рыбин М.В. Физиология

- и патология послеродового периода. М.: 2004; 120.
9. Стрижаков А.Н., Баев О.Р. и др. Органосохраняющее хирургическое лечение при несостоятельности шва на матке и перитоните после кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2008; 7(3): 5-10.
10. Тусупкалиев А.Б., Каримова Б.Ж., Шиканова С.Ю., Дарибай Ж.Ж. Органосохраняющие операции при несостоятельности шва на матке после кесарева сечения. Медицина 2013; 6(132): 38-40.
11. Чиладзе А.З. Современные методы лечения тяжелых форм акушерских гнойно-септических заболеваний: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1989; 33.
12. Burrows L.J., Meyn L.A., Weber A.M. Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstet.Gynecol.* 2004. 103 (5, Pt.1): 907-12.
13. Dodd J.M., Anderson E.R., Gates S. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
14. Hillemanns H.G. Surgical technic of cesarean section, A preparatory caesareans section method primarily for saving the amnion. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1988; 48 (1); 20-8.
15. Hofmeyr G.J. Mathai M., Shah A.N., Novikova N. Techniques for caesareans section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
16. Levy M.M., Fink M.P., Marrshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCPATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003; 31 (4). 1250-6.
17. Mathai M., Hofmeyr G.J. Abdominal surgical incisions for caesareans section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
18. Timonen S., Castren O., Kivalo I. Cesarean section: low transverse (Pfannenstiel) or low midline incision. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* 1970; 59(4): 173-176.
19. Tussupkaliyev A., Shikanova S., Karimova B., Bermagambetova S., Gaidai A., Assembaj S. Surgical hemostasis as an approach of hemorrhage managment. *Journal Matern Fetal Neonatal Medicine* 2014; early online: 1-437.
20. Youssef N., Berrafato V., Mida M., Vitse M., Boulanger J.C. Evolution of the parietal incision in cesarean sections, *Rev. Fr. Gynecol.Obstet.* 1989; 84(10): 651-7.

SUMMARY

METROPLASTY FOR OBSTETRIC PERITONITIS, ARISING IN THE BACKGROUND SUTURE FAILURE OF THE UTERUS

Tussupkaliyev A., Daribay Zh., Saduov M., Dossimbetova M., Rakhmetullina G.

West-Kazakhstan State M. Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Improving treatment outcomes obstetric peritonitis after cesarean section on the basis of organ-preserving treatment

and reasonable intensive care in the postpartum period. Fifteen clinical cases in which on the background of peritonitis were made conserving surgery, which included: excision of necrotic areas on the uterus, uterine cavity curettage, metroplasty. Nasointestinal bowel intubation and drainage of the abdominal cavity.

It is discussed tactics of postpartum women with obstetric peritonitis on the background of insolvency seams on the uterus, currently existing criteria for evaluation and treatment of patients data. The necessity of using in the algorithm survey postpartum women with obstetric peritonitis diagnostic criteria SIRS, leukocyte index of intoxication, integrated scales organ dysfunctions. Modern approaches to surgical treatment, the starting antibiotic therapy antibiotics ultra wide spectrum of action, combined with early intensive treatment in an intensive care unit avoids removal of the uterus as a primary focus.

Keywords: pregnancy, obstetric peritonitis, cesarean section, metroplasty, intracolonic and intravenous ozone therapy.

РЕЗЮМЕ

МЕТРОПЛАСТИКА ПРИ АКУШЕРСКОМ ПЕРИТОНИТЕ, ВОЗНИКШЕМ НА ФОНЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ МАТКИ

Тусупкалиев Ак.Б., Дарибай Ж.Ж., Садуов М.А., Досимбетова М.Б., Рахметуллина Г.С.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Целью исследования явилось улучшение исходов лечения акушерского перитонита после операции кесарева сечения посредством органосохраняющего лечения и патогенетически обоснованной интенсивной терапии в послеродовом периоде.

В 15 клинических случаях на фоне перитонита произведена органосохраняющая операция, включающая в себя иссечение некротизированных участков на матке, выскабливание полости матки, метропластику, назоинтестинальную интубацию кишечника и дренирование брюшной полости. Обсуждаются тактика ведения родильниц с акушерским перитонитом на фоне несостоятельности швов на матке и существующие в настоящее время критерии обследования и лечения данных пациенток. На основании критериев диагностики синдрома системной воспалительной реакции указывается на необходимость использования в алгоритме обследования родильниц с акушерским перитонитом лейкоцитарного индекса интоксикации, интегральных шкал органных дисфункций. Современные подходы к хирургическо-

му лечению, стартовая антибактериальная терапия антибиотиками ультраширокого спектра действия в сочетании с ранней интенсивной терапией в условиях отделения реанимации позволяют избежать удаления матки как первичного очага, что весьма значимо для сохранения репродуктивной функции женщин.

რეზიუმე

მეტროპლასტიკა საშვილოსნოზე ნაკერების უკმარისობის ფონზე განვითარებული სამეანო პერიტონიტის დროს

ა. ტუსუპკალიევი, ჯ. დარბაი, მ. საღუოვი,
მ. დოსიმბეტოვა, გ. რახმეტულინა

მ. ოსპანოვის სახ. დასავლეთ ყაზახეთის სა-
ხელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე,
ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საკეისრო კვეთის შედეგად განვითარებული სამეანო პერიტონიტის მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება ორ-განოსუმნახველი მკურნალობის და პათოგენეზურად დასაბუთებული ინტენსიური თერაპიის მეშვეობით მშობიარობის შემდგომ პერიოდში.

15 კლინიკურ შემთხვევაში პერიტონიტის ფონზე ჩატარდა ორგანოსუმნახველი ოპერაცია, რომელიც მოიცავდა საშვილოსნოს ნეკროზული არეების ამოკვეთას, საშვილოსნოს კიურეტაჟს და მეტროპლასტიკას, ასევე, ნაწლავების ნაზონტენსტიურ ინტუბაციას და მუცლის დრუს დრენირებას.

გაანალიზებულია მშობიარობში საშვილოსნოზე ნაკერების უკმარისობით გამოწვეული სამეანო პერიტონიტის მკურნალობის ტაქტიკა და სადღეისოდ არსებული სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები. მითითებულია სამეანო პერიტონიტით მშობიარობის შესწავლის ალგორითმში ანთებითი რეაქციის სისტემური სინდრომის კრიტერიუმების გამოყენების, ლეიკოციტური ინტოქსიკაციის ინდექსის და ორგანოთა დისფუნქციის ინტეგრალური სკალების აუცილებლობა.

ქირურგიული მკურნალობისადმი თანამედროვე მიდგომა, სასტარტო ანტიბაქტერიული თერაპია ულტრაფართო სპექტრის მოქმედების ანტიბიოტიკებით, შერწყმული დროულ ინტენსიურ თერაპიასთან, იძლევა საშვილოსნოს შენარჩუნების შესაძლებლობას, რაც მეტად მნიშვნელოვანია რეპროდუქციული ასაკის ქალებისათვის.

HEPATIC ARTERIAL ANATOMY VARIATIONS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA EVALUATED BY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

^{1,2}Onashvili N., ²Kutateladze M., ²Tugushi N., ³Avazashvili I., ⁴Mizandari M.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Radiology; ²“Aversi Clinic” Ltd; ³“S. Khechinashvili University Clinic”; ⁴University Clinical Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Georgia

Hepatic artery anatomical variations are a common finding in healthy individuals, as well as in patients with various diseases. According to publications, normal variant is encountered in 25-80% of individuals [13,18]. One of the earliest publications regarding liver vascular anatomy belongs to Michels, who divided the variations into ten variants [16]. Later Hiatt proposed modified classification [9]. Hepatic arterial anatomy is of major importance in performing many surgical and endovascular procedures on liver.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and one of the major reasons for performing percutaneous endovascular procedures or liver surgery. Thus, assessment of hepatic arterial anatomy variations in patients with HCC is of significant

importance for successful interventional management of these patients.

According to our search and review of available publications, computed tomography (CT) angiography is the most reliable noninvasive tool to assess arterial anatomy of the liver [4,7,13,20,23-25].

The aim of the study was to estimate the prevalence of various hepatic arterial variants in patients with Hepatocellular carcinoma.

Material and methods. The study has been approved by the Ethics Committee of the Tbilisi State Medical University.

Table 1. Hepatic arterial anatomy

Variations of anatomy	Michels' Type	Number of cases	%
Standard Anatomy	I	38	48.72
Variant Anatomy	II	7	8.97
	III	14	17.95
	IV	1	1.28
	V	5	6.41
	VI	5	6.41
	VII	-	-
	VIII	6	7.69
	IX	-	-
	X	-	-
	double hepatic artery	2	2.56
	Total		78

78 patients with HCC were included in the study. The patients had undergone abdominal CT angiography (CTA) scan from 2011 to 2015 at the department of radiology. (age range 39-79 years old; average age 56 years). HCC was diagnosed either with the histopathological analysis of the biopsy specimen or according to the AASLD guidelines.

Analysis of the CT scans assumed assessment of hepatic arterial anatomy. Prevalence of arterial anatomy variant in each group was estimated. Categorization of anatomical variations was made using Michels' classification.

Results and their discussion. Anatomical variations are summarized in Table 1.

Among 78 patients with HCC standard anatomy (Michels' type I) was seen in 38 (48.72%) (Fig. 1). The rest 40 patients (51.28%) had anatomical variations. Among them, 7 patients had left hepatic artery (LHA) replaced by a branch, originating from the left gastric artery (Fig. 2). 14 patients were found to have replaced right hepatic artery (RHA) by an accessory arterial branch originating from

the superior mesenteric artery (SMA) (Fig. 3,4). Replaced both LHA and RHA were found in 1 patient. Accessory LHA originating from the left gastric artery was found in 5 patients (Fig. 5). Accessory RHA arising from the SMA was reported in 5 patients. Concomitant existence of the replaced RHA and accessory LHA was encountered in 6 cases. In addition, double hepatic artery was found in 2 patients; in one of them it was combined with the anastomosis between the gastroduodenal artery (GDA) and the SMA (Fig. 6, 7). GDA to SMA anastomosis was found in 5 patients; 3 of them had otherwise standard anatomy and were regarded as Michels' type I anatomical variant, and 1 had coexistent replaced LHA.

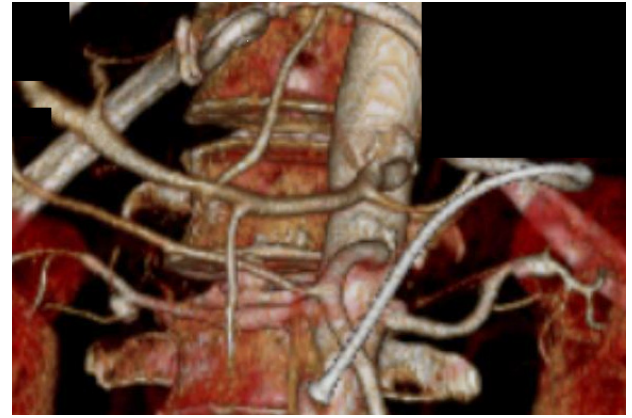
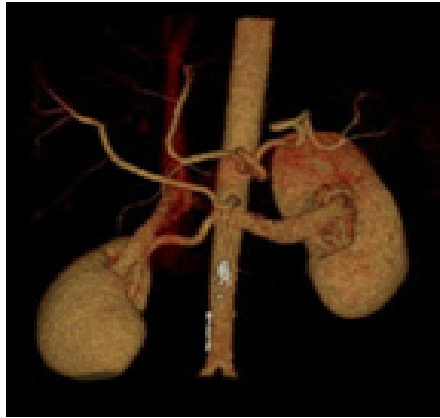
Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver malignancy and the third most common cause of cancer-related death in the world. While surgical treatment is curative, only one third of patients with HCC are suitable candidates for hepatic resection. Liver transplantation is the treatment of choice in a selected subset of patients, but this modality is plagued by the limited availability of donors.



Fig. 1. Standard hepatic arterial anatomy.



Fig. 2. Replaced LHA from the LGAt



Figs. 3,4. RHA arising from the SMA. Note the biliary drainage catheter (arrow)



Figs. 5,6,7. Accessory LHA from the LGA; Double hepatic artery; GDA to SMA anastomosis

Table 2. Hepatic arterial anatomy variants among liver cancer patients in various studies and those reported by us

Arterial Anatomy	Our Study	Nikolopoulos et al	Lan Jiang	KS Rawat et al
Standard	38 (48.72%)	22 (66.7%)	413 (82.6%)	49 (39.2%)
Variant	40 (51.28%)	11 (33.3%)	87 (17.4%)	76 (60.8%)
Total	78	33	500	125

Palliative management is the mainstay of therapy for most patients with primary and secondary liver tumors. Transarterial embolization (TAE) and transarterial chemoembolization (TACE) is used as palliative measure for unresectable tumors. It has also been used in the adjuvant setting to manage postoperative recurrent hepatic tumors.

The key point for successful embolization is the proper positioning of the catheter tip in the “target” tumor-feeding artery, depending on the location or distribution of the lesion. Selective catheterization with a microcatheter is desirable to preserve liver function and reduce side effects, especially when multiple lesions arise from a cirrhotic background.

The adequate catheterization might be quite difficult as the patterns of arterial blood supply to the liver are quite variable.

From this point of view the detection of liver arterial blood supply type and branches, that feed the tumor is the key point for successful embolization procedure.

We have determined the prevalence of arterial anatomical variations in the group of HCC patients. Publications estimating hepatic arterial variations are available [5,6,9,13,16,18,21,22,24], however those determining the prevalence in HCC patients are quite rare [16-19]. They are summarized in the table 2.

The so-called classic pattern and branches of the hepatic artery (Michels' type I) was reported in 50–80% of patients. In our study, type I was detected in 48.72%. Our study showed higher incidence in type III (17.95%) and VIII (7.69%). Types VII, IX and X were not reported by our study. The difference in reported anomalies between our study and the studies performed by other authors are prob-

ably due to the characteristics of the individuals included in each study, as well as to a small number of cases in our study or a population variability.

We have also reported 5 cases of PDA to SMA anastomosis. 3 of these variants coexisted with the standard arterial anatomy and were regarded as Michels' type I configuration. Though in some circumstances it may serve (via retrograde flow) as an alternative arterial supply to the liver.

In conclusion, preoperative knowledge of the range of hepatic arterial anomalies and their specific frequencies is of great importance in planning and performance of endovascular interventional procedures. High prevalence of the hepatic arterial anatomy variations favors performing pre-embolization and pre-surgical CTA for the mapping of the hepatic arteries and is in consensus with other authors [1-3,11].

REFERENCES

1. Ahmed S, Johnson PT, Fishman EK, Defining vascular signatures of malignant hepatic masses: role of MDCT with 3D rendering. *Abdom Imaging* 2013; 38(4):763-73.
2. Apisarnthanarak P, Raman SS, Ghobrial RM, Busuttill RW, Saab S, Lu DS Efficacy of CT angiography for preoperative vascular mapping in adult to adult living related liver transplant donors. *J Med Assoc Thai.* 2011; 94(1):98-105.
3. Adel El-Badrawy, Adel Denewer, Tharwat Kandiel, Sameh Roshdy, Shahira El-Etreby, El-Said El-Badrawy, Jihan Shawky. 64 Multidetector CT angiography in preoperative evaluation of hepatic artery. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2011; 42(2): 133-137.
4. Coşkun M, Kayahan EM, Ozbek O, Cakir B, Dalgıç A, Haberal M. Imaging of hepatic arterial anatomy for depicting vascular variations in living related liver transplant donor candidates with multidetector computed tomography: comparison with conventional angiography. *Radiol Med.* 2004; 108(4):372-9.
5. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT, Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients, *Radiology* 2002; 224(2):542-7.
6. De Santis M, Ariosi P, Calò GF, Romagnoli R. Hepatic arterial vascular anatomy and its variants. *Radiol Med.* 2000; 100(3):145-51.
7. Duran C, Uraz S, Kantarci M, Ozturk E, Doganay S, Dayangac M, Bozkurt M, Yuzer Y, Tokat Y. Hepatic arterial mapping by multidetector computed tomographic angiography in living donor liver transplantation. *J Comput Assist Tomogr.* 2009; 33(4):618-25.
8. Gao S, Yang R, Dong J. Hepatocellular carcinoma with blood supply from parasitized omental artery: angiographic appearance and chemoembolization. *Chinese Journal of Cancer Research* 2012; 24(3):207-212.
9. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttill RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg.* 1994; 220:50-52.
10. Huang Y, Liu C, Lin JL, Clinical significance of hepatic artery variations originating from the superior mesenteric artery in abdominal tumor surgery. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(5):899-902.
11. Kim I, Kim DJ, Kim KA, Yoon SW, Lee JT, Feasibility of MDCT angiography for determination of tumor-feeding vessels in chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2014; 38(5):742-6.
12. Ks Rawat, CT angiography in evaluation of vascular anatomy and prevalence of vascular variants in upper abdomen in cancer patients. *Indian J Radiol Imaging.* 2006;16(4): 457-461.
13. Luka Saba, Mallarini G. Multidetector row CT angiography in the evaluation of the hepatic artery and its anatomical variants. *Clin Radiol.* 2008; 63(3):312-21.
14. Lan Jiang. The Hepatic Arterial Anatomy Variations and Classifications, master's thesis, Guangxi Medical University: 2010.
15. Luca Saba. CT Imaging of Hepatic Arteries, Computed Tomography - Clinical Applications, InTech: 2012; Available from: <http://www.intechopen.com/books/computedtomography-clinical-applications/ct-imaging-of-hepatic-arteries>
16. Michels N.A, Newer anatomy of the liver and variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966; 112: 337-347.
17. Mine T, Murata S, Ueda T, Takeda M, Onozawa S, Yamaguchi H, Kawano Y, Kumita S, Contribution of extrahepatic collaterals to liver parenchymal circulation after proper hepatic artery embolization. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29 (7) 1515-1521.
18. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, Abcarian H. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. *Clin Anat* 1988; 1:75-91.
19. Nikolopoulos P., Papavdis D., Fagrezos D., Marinos S., Chinofoti I., Triantopoulou C. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular tumors in patients with variant hepatic arterial anatomy, educational exhibit ECR 2014, http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&pi=122324
20. Perez-Johnston R, Lenhart DK, Sahani DV. CT angiography of the hepatic and pancreatic circulation. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48(2):311-30.
21. Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, Jeon UB, Cho BH, So YH, Park JH. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA, *Radiology* 2010; 255(1):278-88.
22. Winter TC, Nghiem HV, Freeny PC, Hommeyer SC, Mack LA. Hepatic arterial anatomy: demonstration of normal supply and vascular variants with three-dimensional CT angiography, *Radio Graphics* 1995; 15(4): 771-780.
23. Toshihiro Furuta, Eriko Maeda, Hiroyuki Akai, Shouhei Hanaoka, Naoki Yoshioka, Masaaki Akahane, Takeyuki Watadani, Kuni Ohtomo, Hepatic Segments and Vasculature: Projecting CT Anatomy onto Angiograms. *RadioGraphics* 2009;29(7):37.

24. Ugurel MS, Battal B, Bozlar U, et al. Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *Brit J Radiol* 2010;83(992):661-667.

25. Winston CB, Lee NA, Jarnagin WR, Teitcher J, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH. CT angiography for delineation of celiac and superior mesenteric artery variants in patients undergoing hepatobiliary and pancreatic surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189 (1):W13-9.

SUMMARY

HEPATIC ARTERIAL ANATOMY VARIATIONS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA EVALUATED BY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

^{1,2}Onashvili N., ²Kutateladze M., ²Tugushi N.,
³Avazashvili I., ⁴Mizandari M.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Radiology; ²“Aversi Clinic” ltd; ³“S. Khechinashvili University Clinic”; ⁴University Clinical Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Georgia

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and one of the major reasons for performing percutaneous endovascular procedures or liver surgery. Hepatic arterial anatomy is of major importance in performing these procedures on the liver.

The aim of our study was to estimate the prevalence of various hepatic arterial variants in HCC patients.

78 patients were included in the study. Abdominal multi-phase Computed Tomography scans of all patients have been assessed for presence of the hepatic arterial supply anatomical variations. Prevalent variant of arterial anatomy in each group and subgroup has been determined.

Standard anatomy was seen in 38 patients. The rest 40 patients had anatomical variations. Among those 7 patients had left hepatic artery (LHA) replaced to the left gastric artery (LGA). 14 patients were found to have replaced right hepatic artery (RHA) from the superior mesenteric artery (SMA). Replaced LHA and RHA were found in 1 patient. Accessory LHA originating from the left gastric artery was found in 5 patients. Accessory RHA arising from the SMA was seen in 5 patients. Simultaneous existence of the replaced RHA and accessory LHA was encountered in 6 cases.

Preoperative knowledge of the range of hepatic arterial anomalies and their specific frequencies is of great importance in planning and performance of endovascular interventional procedures. High prevalence of the hepatic

arterial anatomy variations favors performing pre-embolization and pre-surgical CTA for the mapping of the hepatic arteries and is in consensus with other authors.

Keywords: hepatic arterial anatomy variations, hepatocellular carcinoma, computed tomography.

РЕЗЮМЕ

ВАРИАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ПЕЧЕНИ, ИХ ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

^{1,2}Онашвили Н.Г., ²Кутателадзе М.Р., ²Тугуши Н.Г.,
³Авазашвили И.И., ⁴Мизандари М.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент радиологии; ²Клиника «Аверси»; ³Университетская клиника им. С. Хечинашвили; ⁴Университетская клиника, департамент диагностической и интервенционной радиологии, Грузия

Целью исследования явилось определение распространенности различных анатомических вариантов артериальной анатомии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Исследованы 78 больных гепатоцеллюлярной карциномой. С целью определения вариаций артериальной анатомии проведен анализ динамического контрастного компьютерно-томографического исследования печени.

Стандартная анатомия выявлена у 38 пациентов. У остальных (n=40) обнаружены анатомические вариации артериальной анатомии: у 7 пациентов - замещенная левая печеночная артерия от левой желудочной артерии, у 14 пациентов - замещенная правая печеночная артерия от мезентериальной артерии. Замещенные правая и левая печеночные артерии обнаружены у одного пациента; дополнительная левая и дополнительная правая артерии - у 10 пациентов. У 6 пациентов выявлены дополнительная левая и замещенная правая печеночные артерии. Двойная печеночная артерия зафиксирована у 2 пациентов.

Преоперативное знание аномалий и анатомических вариантов артерий печени имеет большое значение для планирования и успешного проведения эндоваскулярных процедур. Большое распространение вариаций диктует необходимость проведения компьютерной томографической ангиографии до эмболизации или хирургической операции для планирования артерий.

რეზიუმე

ღვიძლის არტერიული ანატომიის ვარიაციები, მათი შეფასება კომპიუტერული ტომოგრაფიული ანგიოგრაფიით ჰეპატოცელულური კარცინომით პაციენტებში

¹ნ. ონაშვილი, ²მ. ქუთათელაძე, ²ნ. ტულუში,
³ი. ავაზაშვილი, ⁴მ. მიზანდარი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რადიოლოგიის დეპარტამენტი; ²შპს“ავერსის კლინიკა”; ³ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა; ⁴საუნივერსიტეტო კლინიკა, დიაგნოსტიკური და ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰეპატოცელულური კარცინომით პაციენტებში ღვიძლის არტერიების სხვადასხვა ანატომიური ვარიაციების გავრცელების შეფასება. ამ მიზნით ჩატარდა 78 პაციენტის დინამიური კონტრასტული კომპიუტერული ტომოგრაფიული გამოკვლევების ანალიზი.

სტანდარტული ანატომია დაფიქსირდა 38 პაციენტ-

ში. დანარჩენ 40-ს აღენიშნებოდა ანატომიური ვარიაციები, მათ შორის 7 პაციენტს აღენიშნებოდა ჩანაცვლებული ღვიძლის მარცხენა არტერია კუჭის მარცხენა არტერიიდან, 14 პაციენტს აღმოაჩნდა ღვიძლის ჩანაცვლებული მარჯვენა არტერია ჯორჯლის ზედა არტერიიდან. ჩანაცვლებული ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა არტერიები დაფიქსირდა 1 პაციენტში. დამატებითი ღვიძლის მარცხენა არტერია აღინიშნა 5 პაციენტში. 5 პაციენტში გამოვლინდა დამატებითი მარჯვენა არტერია ჯორჯლის ზედა არტერიიდან. ჩანაცვლებული მარჯვენა და დამატებითი მარცხენა ღვიძლის არტერიები აღწერილია 6 პაციენტში. გარდა ამისა, ღვიძლის ორმაგი არტერია დაფიქსირდა 2 პაციენტში.

ღვიძლის არტერიული ანომალიებისა და ანატომიური ვარიანტების პრეოპერაციულ ცოდნას დიდი მნიშვნელობა აქვს ენდოვასკულური პროცედურების დაგეგმვასა და წარმატებით შესრულებაში. ვარიაციების დიდი სიხშირე ამართლებს ემბოლიზაციამდე და ქირურგიულ ჩარევამდე კომპიუტერული ტომოგრაფიული ანგიოგრაფიის ჩატარებას ღვიძლის არტერიების კარტირებისათვის.

ERECTILE DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Janjgava Sh., Doliashvili T.

National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Endothelial dysfunction precedes the clinical stage of atherosclerotic disease and is recognized as an additional risk factor when detecting symptomatic patients. Endothelial function is largely mediated by nitric oxide. This vasodilatory mechanism is also responsible for the venous and arterial dilatation required to achieve and maintain an erection. Erectile dysfunction (ED) and vascular disease (particularly coronary artery disease) share certain risk factors, aetiology and clinical evolution, and endothelial dysfunction is the common denominator. Vascular disease of the penile arteries is implicated in 70-80% of cases of ED, whereas ED in patients with known cardiovascular disease correlates with the extent of the disease [14].

The physiological effects and clinical aspects of sexual function have been extensively studied and reported in patients who have angina or who have experienced a myocardial in-

farction [6,13,22,30,32] and in those who have undergone coronary artery bypass graft surgery or heart transplant [19]. However, less has been published about sexual function in patients with chronic heart failure (CHF), and clinicians are therefore less informed on this topic. Erectile dysfunction affects 60% to 70% of CHF outpatients. Patients with CHF often use tobacco, are obese, and have hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, or hyperlipidaemia; other predisposing factors for ED include polypharmacy and depression. Erectile dysfunction, cardiovascular disease, and depression seem to form a mutually reinforcing triad; ED is caused by and can itself cause depression, as does CHF when patients become symptomatic and have reduced quality of life [31,38].

The relationship between ED and the risk factors for coronary heart disease (CHD) was noted in the Massachusetts Male Aging Study (MMAS). MMAS included 1,290 men

(aged 40-70 years) and reported a 52% incidence of some degree of ED. In men aged between 40 and 55 years the incidence of moderate impotence increased from 6.7% to 25% as high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) decreased from 90 to 30 mg/dl (2.3 to 0.8 mmol/l) [12]. In a recent study of 154 men with ED, 44% had hypertension, 23% had diabetes mellitus (DM), 16% used tobacco, 79% had a body mass index >26 kg/m² and 74% had a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level >120 mg/dl (3.1 mmol/l). The Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study was an extensive survey (27,839 patients) spanning 8 countries. The overall prevalence of self reported ED in men aged 20-75 years was 16%. The MALES study confirmed the association between ED and ageing, hypertension, DM, CHD and hypercholesterolemia. Furthermore, these co-morbidities acted synergistically to increase the prevalence and severity of ED [9,37].

The prevalence of metabolic syndrome (MS) is higher in men with ED. MS seems to be a potential risk factor for ED. Moreover, abnormally raised fasting glucose levels (FBG) are a risk factor for ED. Both MS and a raised FBG are predictors of vascular risk [5,24,25,27,35].

Hypertension is associated with both CHD and ED [12]. Among men with vascular complications associated with hypertension, 71% also had ED. Impaired endothelial nitric oxide (NO) bioavailability could be one explanation why hypertension is a risk factor for vasculogenic ED. Another cause could be the side effects of antihypertensive medication itself [7].

The association between ED and CHD raises the question as to whether vasculogenic ED is yet another manifestation of atherosclerosis. Impaired NO activity may provide a unifying explanation for such an association. It is generally accepted that NO is the principal mediator responsible for relaxation of smooth muscle. In order to achieve an erection, there must be a decrease in sympathetic smooth muscle tone, an increase in parasympathetic smooth muscle relaxation, and an increase in arterial inflow and decreased venous outflow leading to the filling of cavernous spaces. There is convincing evidence that during erection the local release of NO and/or related factors relax the *corpus cavernosum*. Consequently, reduced NO activity will impair erectile function. Several conditions that reduce NO activity are associated with vascular disease and endothelial dysfunction (e.g. age, DM, hypertension, hyperlipidaemia and smoking). All these factors increase the risk of ED [3].

Nitric oxide is important in producing the arterial and venous dilation necessary to achieve and sustain an erection. Endothelial dysfunction is related to the loss of nitric oxide bioactivity in the endothelium. Abnormalities of this vasodilator system present in atherosclerosis and play an

important role in the pathophysiology of ED. Vascular abnormality of the penile arteries is recognised as the most common cause of ED, accounting for 80% of cases. Endothelial dysfunction acts as a marker of "preclinical vascular disease" that may occur many years prior to clinical vascular disease. Most previous clinical studies of ED had focused on patients with multiple risk factors for atherosclerosis or patients with known cardiovascular disease. There is few data available on the vasculature of ED patients who have no other clinical cardiovascular disease. Recent studies have shown that brachial flow-mediated vasodilation (FMD) is a reliable test for evaluation of the endothelial function [1,8]. The link between ED and coronary artery disease (CAD) is further substantiated by a similar pathogenic involvement of nitric oxide (NO) pathways with an impairment of FMD and late structural vascular abnormalities. Symptoms of vascular disease depend on the size of arteries supplying various organs, which have different sizes (1-2 mm of the penile artery, 3-4 mm of the proximal left anterior descending (LAD) artery, 5-7 mm of the internal carotid artery and 6-8 mm of the femoral artery). The clinical presentation of atherosclerosis of the penile artery, proximal LAD artery, internal carotid artery and femoral artery are ED, stable and unstable angina/acute myocardial infarction, transient ischemic attack/stroke, and claudication, respectively. Generally, the threshold for the development of symptoms is reached when the lumen of the artery is occluded by 50% [4,8,34]. The first symptom of artery abnormality usually occurs in the penile artery, which is the smallest artery in the body. ED may therefore be considered a clinical manifestation of a disease affecting penile circulation as a part of a more generalised vascular disease or advanced cardiac events. The penile vascular bed is dependent on NO for vasodilation of the arteries to produce rapid blood inflow and vasodilation of the trabecular smooth muscle of the lacunar space to prevent venous outflow, making the penile vascular bed susceptible to deficiencies of the NO/cyclic guanosine monophosphate (cGMP) vasodilator system [1]. ED patients, who have undergone assessment of FMD and vasodilation to the sublingual nitroglycerin, show peripheral vascular abnormality in the NO/cGMP pathway. FMD is known to be largely mediated by NO, suggesting ED may be the first manifestation of cardiovascular disease caused by an abnormality in the peripheral vascular NO/cGMP vasodilator system. PDE-5 inhibitor treatment results in an amelioration of ED problems that can be explained by an improvement of the NO/cGMP system in erection mechanism. Currently, the most acceptable measurement for assessing endothelial function is brachial artery ultrasonography [28,29].

Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitors are a class of vasoactive drugs that have been developed for treatment of erectile dysfunction (ED). These compounds antagonize, PDE-5, which is found in most vascular beds as well as

cardiac myocytes. PDE-5 inhibitors prevent the breakdown of nitric oxide (NO)-driven cyclic guanosine monophosphate (cGMP), primarily in vascular smooth muscle cells, and therefore are potent vasodilators [33].

PDE-5 inhibitors are also highly effective vasodilators in the systemic circulation. A recent clinical study suggested that PDE-5 inhibitors might be a new class of drug that can potentially be used for the treatment of essential hypertension. Active treatment with sildenafil significantly reduced both ambulatory and clinical blood pressure by an extent similar to that observed with the other classes of antihypertensive drugs. PDE-5 inhibitors may also be effective in the treatment of patients with heart failure because of their effects on preload and afterload. Endothelial function is severely limited in chronic congestive heart failure and sildenafil has been shown to improve endothelial function in such patients [2].

Since 1989, sildenafil has evolved from a potential antiangina drug to an on-demand oral treatment for ED and more recently to a new orally active treatment for pulmonary hypertension [20]. Based on several clinical and animal studies including those of Rossoni et al. (2007), it is clear that sildenafil and other PDE-5 inhibitors will eventually be developed for a number of cardiovascular indications including essential hypertension, endothelial dysfunction, ischaemia/reperfusion injury, myocardial infarction, ventricular remodelling and heart failure as outlined in Fig.

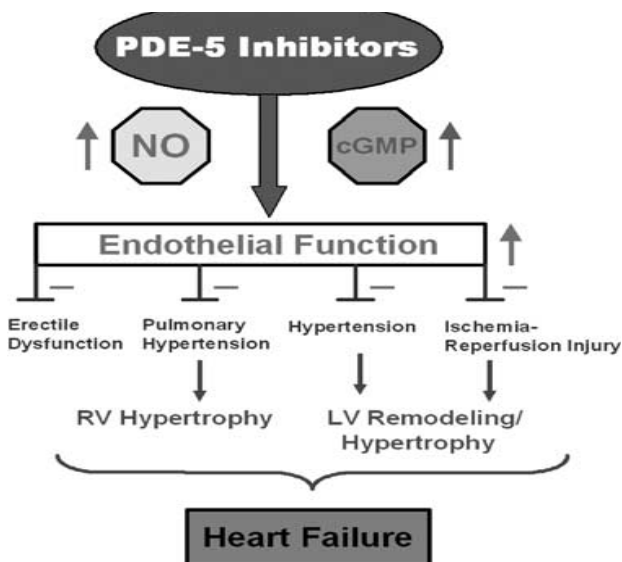


Fig. Cardiovascular protection with PDE-5 inhibitors. See text for description. Abbreviations: RV, right ventricle; LV, left ventricle [10]

Important roles for reactive oxygen species (ROS) in physiology and pathophysiology have been increasingly recognized. Under normal conditions, ROS serve as signalling molecules in the regulation of cellular functions. However,

enhanced ROS production as a result of the activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase contributes significantly to the pathogenesis of vascular diseases. Although it has become evident that increased ROS is associated with erectile dysfunction (ED), the sources of ROS in the penis remain largely unknown. In recent years, emergent evidence suggests the possible role of NADPH oxidase in inducing ED [23].

Most forms of hypertension are characterized by impaired endothelium-dependent vasodilation, which is partly due to an increase in ROS production. Results from clinical studies indicate the high prevalence of ED in hypertensive patients when compared to the general population [26].

Patients with HF are not exempt from the above adverse effects of PDE-5 inhibitors. However, does the impaired left ventricular function put HF patients at increased risk for adverse effects with PDE-5 inhibitors? Katz et al. evaluated the safety of flexible dosing of sildenafil in 137 HF patients for 12 weeks. Among them, 60% of the treatment group and 48% of the placebo group developed adverse events; only 3 and 5%, respectively, were serious adverse events. Only two patients from each group discontinued treatment secondary to the adverse event. In a study by Webster et al. there were no reports of any adverse effects among 35 HF patients receiving sildenafil treatment over a 6-week period. In a study by Freitas et al. only 1 of 12 HF patients complained of mild headache and visual change associated with sildenafil treatment over a 4-week period. These studies demonstrated that it was safe to treat stable HF patients with sildenafil for their ED, and that their reduced left ventricular function did not put them at increased risk for adverse effects. However, it is important to note that these patients did not have HF secondary to aortic stenosis or hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Vasodilating medications, including the PDE-5 inhibitors, are generally avoided in patients with aortic stenosis or hypertrophic obstructive cardiomyopathy because of a possible increase in outflow gradient and hypotension [18,21].

The unique mechanism of action and high efficacy of PDE5 inhibitors has generated immense interest among researchers dealing with sexual dysfunction. From the launch of sildenafil, which occurred 10 years ago, a new focus for basic and clinical research had emerged regarding the safety profile and effect on other organs (vascular, pulmonary, and urinary system) of PDE5 inhibitors because of their potential to treat other chronic diseases. Moreover, use of PDE5 inhibitors, which have been established as an efficacious and safe class of drugs when prescribed to most men with ED, restored sexual function to normal. One of the major breakthroughs recently achieved is probably the accumulating evidence that chronically administered PDE5 inhibitors can improve endothelial and sexual function. Daily treatment with PDE5 inhibitors is now the preferred

method of treatment in several groups of men with ED due to radical prostatectomy and with severe endothelial and vascular dysfunction such as diabetes. This treatment regimen has also been shown to benefit younger men, in whom this new treatment approach is able to restore their sexual habits to normal, thereby removing the stigma of having a disease. Nevertheless, lack of knowledge regarding detailed mechanisms, safety and tolerability concerns, and costs may prevent a broad application of this regimen [38].

Based on our own experience and on the research conducted at our clinic [17], we reaffirm the opinion of many authors, that the recognition of ED as a warning sign of silent vascular disease has led to the concept that a man with ED and no cardiac symptoms should be considered a cardiac (or vascular) patient until proven otherwise [11]. It would be highly informative to compare the data to those obtained as a result of conducting a randomized trial among the population of Georgia.

REFERENCES

1. Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
2. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM et al. (1996). Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 8: 47-52.
3. Burnett AL: Erectile dysfunction. *J Urol* 2006; 175: 25-31.
4. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1503-6.
5. Corona G, Mannucci E, Schulman C, et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol* 2006; 50: 595-604.
6. De Busk RF. Sexual activity in patients with angina. *JAMA*. 2003; 290(23):3129-3132.
7. Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13: 385-388.
8. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145:943-51.
9. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Preventive Med* 2000; 30: 328-338.
10. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5: 689-702.
11. Gerber RE, et al. Association peripheral microvascular dysfunction and erectile dysfunction. *The Journal of Urology*. 2015;193:612.
12. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *Am J Cardiol*. 2000;86(2A):41F-45F.
13. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity in the postcoronary patient. *Arch Intern Med*. 1970;125(6):987-999.
14. Inman BA, et al. A population-based longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84:108.
15. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (2A):35F-37F.
16. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB: The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006; 3: 28-36.
17. Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L, Giorgadze E, Asatiani K. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res*. 2014; 19(1):56.
18. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, Frost J, Ibsen H, Rosenkilde P. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 271-5.
19. Johnston BL, Cantwell JD, Watt EW, Fletcher GF. Sexual activity in exercising patients after myocardial infarction and revascularization. *Heart Lung*. 1978;7(6):1026-1031.
20. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 200; 36: 845-851.
21. Katz SD, Parker JD, Glasser DB, Bank AJ, Sherman N, Wang H et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 36-42.
22. Kimmel SE. Sex and myocardial infarction: an epidemiologic perspective. *Am J Cardiol*. 2000;86(2A):10F-13F.
23. Kukreja RC Cardiovascular protection with sildenafil following chronic inhibition of nitric oxide synthase. *British Journal of Pharmacology* 2007; 150: 538-540.
24. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006; 176: 222-226.
25. Ledda A. Diabetes, hypertension and erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 17-20.
26. Liming Jin, Arthur L. Burnett. NADPH oxidase: recent evidence for its role in erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2008; 10: 6-13.
27. Marumo K, Murai M. Aging and erectile dysfunction: the role of aging and concomitant chronic illness. *Int J Urol* 2001; 8: 50-57.
28. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "Tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003; 44:352-4.
29. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, Mooradian AD, Viosca SP. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in old men. *Am J Med* 1988 (3 Pt 1); 84:445-8.

30. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical activity: determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. JAMA 1996; 275(18):1405-1409.
31. Mulligan T, Sheehan H, Hanrahan J. Sexual function after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1991;10(1 pt 1):125-128.
32. Perdigao C, Rabacal C, et al. Consensus Meeting on Erectile Dysfunction: Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. Rev Port Cardiol 2008; 27 (1): 115-126.
33. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilation. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:397-404.
34. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999; 11:319-26.
35. Rosen RC, Fisher W, Eardly I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (Males) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 603-606.
36. Schwartz BG, et al. Cardiovascular implications of erectile dysfunction. Circulation 2011;123:e609.
37. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. J Gend Specif Med 2002; 5: 19-24.
38. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association Classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo controlled, double-blind crossover trial. Arch Intern Med. 2004;164 (5):514-520.
39. Yoram V. Microvascular Complications in Diabetic Erectile Dysfunction. Diabetes Care 2009; 32: 420-422.

SUMMARY

ERECTILE DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Janjgava Sh., Doliashvili T.

National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Endothelial dysfunction precedes the clinical stage of atherosclerotic disease and is recognized as an additional risk factor when detecting symptomatic patients. Endothelial function is largely mediated by nitric oxide, and this vasodilatory mechanism is also responsible for the venous and arterial dilatation required to obtain and maintain an erection. The physiological effects and clinical aspects of sexual function have been extensively studied and reported in patients who have angina or who have experienced a myocardial infarction and in those who have undergone coronary artery bypass graft surgery or heart transplant. The relationship between erectile dysfunction (ED) and the risk factors for coronary heart disease was noted in the Massachusetts Male Aging Study (MMAS). MMAS included 1290 men (aged 40-70 years) and reported a 52% incidence of some degree of ED. Sildenafil and other PDE-5(Phosphodiesterase

type-5) inhibitors will eventually be developed for a number of cardiovascular indications including essential hypertension, endothelial dysfunction, ischemia/reperfusion injury, myocardial infarction, ventricular remodelling and heart failure. A recent clinical study suggested that PDE-5 inhibitors might be a new class of drug that can potentially be used for the treatment of essential hypertension. The unique mechanism of action and high efficacy of PDE5 inhibitors has generated immense interest among researchers dealing with sexual dysfunction. The recognition of ED as a warning sign of silent vascular disease has led to the concept that a man with ED and no cardiac symptoms is a cardiac (or vascular) patient until proven otherwise.

Keywords: endothelial dysfunction, coronary heart disease.

РЕЗЮМЕ

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ - ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНЫЙ СИГНАЛ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БОЛЕЗНИ

Джанджгава Ш.Г., Долиашвили Т.Т.

Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Эндотелиальная дисфункция часто предшествует клинической стадии атеросклеротической болезни сердца и при обнаружении у пациентов признана дополни-

тельным фактором риска. Эндотелиальная функция в значительной степени контролируется оксидом азота, который оказывает сосудорасширяющий эффект и от-

вечает за венозную и артериальную дилатацию, что необходимо для достижения и поддержания эрекции. Физиологические эффекты и клинические аспекты сексуальной функции тщательно изучены среди пациентов со стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда, после коронарного шунтирования и пересадки сердца. Связь между эректильной дисфункцией (ЭД) и факторами риска развития ишемической болезни сердца отмечена в Массачусетском возрастном мужском исследовании (МВМИ) с участием 1290 мужчин в возрасте 40-70 лет и доложено о 52% случаев разной степени ЭД среди исследуемых. Силденафил и другие ингибиторы ФДЭ-5 (фосфодиэстеразы тип-5) в конечном итоге были разработаны для лечения ряда сердечно-сосудистых состояний, в том числе гипертонической болезни, дисфункции

эндотелия, ишемии/реперфузионного повреждения, инфаркта миокарда, желудочкового ремоделирования и сердечной недостаточности. Последние клинические исследования дают возможность предположить, что ингибиторы ФДЭ-5 могут стать новым классом препаратов, которые потенциально могут быть использованы для лечения гипертонической болезни. Уникальный механизм действия и высокая эффективность ингибиторов ФДЭ-5 вызвала огромный интерес среди исследователей, занимающихся сексуальной дисфункцией. Признание ЭД как предупредительного сигнала о наличии бессимптомных сосудистых патологий привело к концепции, что пациент с ЭД без каких-либо кардиальных (или сосудистых) симптомов, является кардиологическим пациентом до тех пор, пока не доказано обратное.

რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქცია - კარდიოვასკულური დაავადების პრედიქტორი

შ. ჯანჯგავა, თ. დოლიაშვილი

ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ენდოთელური დისფუნქცია ხშირად წინ უსწრებს გულის ათეროსკლეროზული დაავადების კლინიკურ გამოვლინებას და პაციენტებში აღმოჩენისას მიჩნეულია, როგორც დამატებითი რისკ-ფაქტორი. ენდოთელიუმის ფუნქცია, უმეტესად, სისხლში აზოტის ოქსიდით კონტროლდება, მას აქვს ვაზოდილატაციური ეფექტი, რაც აუცილებელია ერექციის განვითარებისა და შენარჩუნებისთვის. სექსუალური ფუნქციის ფიზიოლოგიური ეფექტები და კლინიკური ასპექტები ფართოდაა შესწავლილი პაციენტებში სტენოკარდიით, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, კორონარული შუნტირების და გულის ტრანსპლანტაციის შემდეგ. ერექციული დისფუნქციის და გულის იშემიური დაავადების რისკ-ფაქტორების კავშირი აღინიშნა მასაჩუსეტის მამაკაცების ასაკობრივ კვლევაში. კვლევაში ჩართული იყო 40-70 წლის ასაკის 1290 მამაკაცი; მათგან 52%-ს დაუდგინდა სხვადასხვა ხარისხის ერექციული დისფუნქცია. სილდენაფილი და PDE-5-ის (ტიპი 5-ის ფოსფოდიესთერაზები) სხვა ინჰიბიტორები, საბოლოო ჯამში, შემუშავდა სხვადასხვა სისხლძარღვოვანი პათოლოგიის (მათ შორის – არტერიული ჰიპერტენზიის, ენდოთელური დისფუნქციის, იშემიის/რეპერფუზიული დაზიანების, მიოკარდიუმის ინფარქტის, პარკუჭის რემოდელირების და გულის უკმარისობის) მკურნალობისთვის. PDE-5-ის ინჰიბიტორები მაღალეფექტური ვაზოდილატატორებია. ბოლო კლინიკური კვლევების მონაცემების მიხედვით, ვარაუდობენ რომ PDE-5-ის ინჰიბიტორები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც მედიკამენტების ახალი ჯგუფი არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. PDE-5-ის ინჰიბიტორების მაღალმა ეფექტურობამ და მოქმედების მექანიზმა გამოიწვია ერექციული დისფუნქციის მკვლევარების მზარდი ინტერესი. ერექციული დისფუნქციის აღიარებამ სისხლძარღვთა ასიმპტომური პათოლოგიის პირველ გამაფრთხილებელ სიგნალად ჩამოაყალიბა კონცეფცია, რომ პაციენტი ერექციული დისფუნქციით გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის სიმპტომების გარეშე არის კარდიოლოგიური პაციენტი, სანამ არ დამტკიცდება საწინააღმდეგო.

თოლოგიის (მათ შორის – არტერიული ჰიპერტენზიის, ენდოთელური დისფუნქციის, იშემიის/რეპერფუზიული დაზიანების, მიოკარდიუმის ინფარქტის, პარკუჭის რემოდელირების და გულის უკმარისობის) მკურნალობისთვის. PDE-5-ის ინჰიბიტორები მაღალეფექტური ვაზოდილატატორებია. ბოლო კლინიკური კვლევების მონაცემების მიხედვით, ვარაუდობენ რომ PDE-5-ის ინჰიბიტორები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც მედიკამენტების ახალი ჯგუფი არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. PDE-5-ის ინჰიბიტორების მაღალმა ეფექტურობამ და მოქმედების მექანიზმა გამოიწვია ერექციული დისფუნქციის მკვლევარების მზარდი ინტერესი. ერექციული დისფუნქციის აღიარებამ სისხლძარღვთა ასიმპტომური პათოლოგიის პირველ გამაფრთხილებელ სიგნალად ჩამოაყალიბა კონცეფცია, რომ პაციენტი ერექციული დისფუნქციით გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის სიმპტომების გარეშე არის კარდიოლოგიური პაციენტი, სანამ არ დამტკიცდება საწინააღმდეგო.

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: СВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЕЙ

Боровик Е.Н., Рындина Н.Г., Кравчун П.Г.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2
и клинической иммунологии и аллергологии, Украина*

Несмотря на улучшение результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) вследствие применения тромболитической терапии и первичных перкутанных вмешательств, уровень инвалидизации и смертности данной когорты больных остается высоким во всем мире [9]. Кроме того, временная утрата нетрудоспособности после перенесенного ОИМ обуславливает наличие серьезных экономических затрат, а также ассоциируется с низким уровнем качества жизни данной категории больных.

Наличие коморбидной патологии в виде метаболических нарушений предопределяет неблагоприятное течение ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и ОИМ [8]. Ожирение существенным образом увеличивает риск кардиоваскулярных заболеваний [5]. С другой стороны, на современном этапе привлекает внимание так называемый «парадокс ожирения» [1], согласно которому уровень выживания лиц с избыточной массой тела выше, чем у пациентов со сниженной массой тела.

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, способный секретировать биологически активные вещества, в том числе и галектины. В последние годы интерес исследователей привлекает представитель данного семейства галектин-3, обладающий провоспалительными эффектами [3,4]. Данный параметр вовлечен в процессы фиброза, апоптоза и воспаления [2]. Кроме того, опубликованы данные о стимулирующих свойствах галектина-3 в отношении образования коллагена, что обуславливает ремоделирование миокарда [10]. Fancone С. и соавторы сообщают о значении галектина-3 как маркера дестабилизации течения ИБС и развития острого коронарного синдрома [6]. Группа исследователей во главе с Grandin E. проследили ассоциацию между концентрацией галектина-3 и развитием сердечной недостаточности после перенесенного ОИМ [7]. Остаются малоизученными изменения активности данного медиатора у больных ОИМ с учетом наличия сопутствующего ожирения и его степени тяжести.

Цель исследования - оценить концентрацию галектина-3 у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения различной степени тяжести, а также проанализировать характер связей данного параметра с антропометрическими показателями.

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов с ОИМ, который сопровождался элевацией сегмента ST (средний возраст $72,43 \pm 0,78$ лет). Больные находились на лечении в инфарктном отделении Харьковской городской клинической больницы № 27, которая является клинической базой кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина. В основную группу вошли 55 пациентов с ОИМ и сопутствующим ожирением. Группа сравнения ($n=23$) включала пациентов с ОИМ без ожирения. Больные основной группы были разделены согласно степени тяжести ожирения. Ожирение I степени выявлено у 26 больных, II-III степени – у 17. Избыточная масса тела определялась у 12 пациентов. Диагноз ОИМ верифицировали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и критериям Министерства здравоохранения Украины («Протокол оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST», 2013 г.). Наличие ожирения устанавливали согласно классификации ВОЗ при индексе массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела}/(\text{рост, м})^2.$$

ИМТ в пределах $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ свидетельствовал об избыточной массе тела, а уровень ИМТ от $18,5$ до $24,9 \text{ кг/м}^2$ был критерием нормальной массы тела. Значение объема талии (ОТ) более 102 см для мужчин, более 89 см для женщин (АТР III – 2001) и значение соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) более 0,90 для мужчин, более 0,85 для женщин свидетельствовали в пользу абдоминального типа распределения жировой ткани. Для определения галектина-3 использовали метод иммуноферментного анализа с применением набора «Human Galectin» (ELISA Kit, Китай). Тропонин I определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Тропонин I» (ХЕМА, Москва) на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия).

Из исследования были исключены пациенты с острыми или хроническими воспалительными процессами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями, сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, анемией, симптоматическими гипертензиями, патологией щитовидной железы, хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

Таблица. Уровень галектина-3 и антропометрические параметры у пациентов с острым инфарктом миокарда, избыточной массой тела, ожирением различной степени тяжести и нормальной массой тела

Показатель, единицы измерения	Пациенты с острым инфарктом миокарда			
	Избыточная масса тела (n=12)	Ожирение I степени (n=26)	Ожирение II-III степени (n=17)	Нормальная масса тела (n=23)
	1	2	3	4
Галектин-3, нг/мл	21,1±0,64	31,3±0,76	37,8±0,53	19,8±0,67 P _{1и4} =0,06 P _{2и4} <0,05 P _{3и4} <0,05
Тропонин I, нг/мл	6,58±1,36	6,41±1,54	7,51±1,82	5,11±1,79 P _{1и4} =0,07 P _{2и4} <0,05 P _{3и4} <0,05
ИМТ, кг/м ²	27,04±0,86	34,96±0,57	36,12±0,38	22,78±1,41 P _{1и4} <0,05 P _{2и4} <0,05 P _{3и4} <0,05
ОТ, см	99,3±2,65	107,6±4,92	112,8±5,74	88,6±1,37 P _{1и4} <0,05 P _{2и4} <0,05 P _{3и4} <0,05
ОТ/ОБ	0,89±0,03	0,93±0,04	0,96±0,02	0,84±0,03 P _{1и4} <0,05 P _{2и4} <0,05 P _{3и4} <0,05

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и ошибки среднего. Статистическая значимость различных средних определялась по критерию F-Фишера; наличие взаимосвязей между показателями определены с помощью корреляций Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. При сравнении больных с ожирением I-III степени при ОИМ и пациентов без ожирения выявлены достоверные отличия в виде увеличения уровня галектин-3. Так у больных с ожирением I степени концентрация данного показателя была выше на 58,1 %, с ожирением II-III степени – на 90,9 % при сопоставлении с пациентами без признаков ожирения. Что касается больных с ОИМ и избыточной массой тела, прослеживается тенденция к увеличению, которая не достигала уровня достоверности (p=0,06). Данные представлены в таблице.

Уровень тропонина I у пациентов с ОИМ и ожирением I степени, избыточной массой тела не отличался от концентрации данного параметра у больных без ожирения. При сравнении концентрации тропонина I у пациентов с ожирением II-III степени и нормальной массой тела определяется тенденция к нарастанию, не достигающая уровня достоверности (p=0,07). ИМТ был достоверно выше как у лиц с избыточной массой тела, так и с ожирением I-III степени при сравнении с пациентами без ожирения. Подобные результаты получены в отношении показателей ОТ и ОТ/ОБ. Прослеживается увеличение уровня данных параметров параллельно нарастанию массы тела у больных ОИМ.

Полученные данные не противоречат результатам мировой медицинской литературы. По данным Weigert J. и соавторов у пациентов с ожирением наблюдается нарастание галектина-3 [11]. Davina H. указывает на взаимосвязь галектина-3 и активности преадипоцитарных клеток у пациентов с метаболическими нарушениями [4].

С целью изучения характера взаимосвязей использованы корреляции. У пациентов с ОИМ и ожирением I, II-III степени выявлена прямая связь между концентрацией галектина-3 и тропонина I ($r=0,48$; $p<0,05$ и $r=0,61$; $p<0,05$ соответственно). Подобные данные получены в группе больных с избыточной массой тела. Обнаружена прямая связь между уровнем галектина-3 и тропонина I ($r=0,43$; $p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокая активность галектина-3 у больных с ОИМ и избыточной массой тела, а также ожирением ассоциируется с увеличением уровня маркера некроза кардиомиоцитов.

У пациентов с избыточной массой тела обнаруживается прямая корреляционная связь слабой силы между концентрацией галектина-3 и ИМТ ($r=0,32$; $p<0,05$). При рассмотрении связей между данными показателями у больных с ожирением I степени и II-III степени отмечается увеличение силы связей ($r=0,56$; $p<0,05$ и $r=0,59$; $p<0,05$ соответственно). Кроме того, определяются прямые связи между уровнем галектина-3 и показателем ОТ как у пациентов с ожирением I, так и II-III степени ($r=0,71$; $p<0,05$ и $r=0,74$; $p<0,05$, соответственно). У больных с избыточной массой тела выявлена прямая связь меньшей силы между изучаемыми параметрами ($r=0,52$; $p<0,05$).

Исследование только сильных и средних по силе связей ($r\geq 0,5$) у пациентов изучаемых групп выявило полное исчезновение связей у больных с избыточной массой тела между ИМТ и концентрацией галектина-3, при этом параметр ОТ сохранял связь с галектином-3. У лиц с ОИМ и ожирением I, II-III степени сохранялись связи между галектином-3, ИМТ и ОТ, причем с показателем ОТ преобладали сильные по силе связи ($r\geq 0,7$). Таким образом, прогрессирование ожирения сопровождается пропорциональным нарастанием галектинемии, а увеличение антропометрического показателя ОТ, свидетельствующего в пользу абдоминального типа ожирения, ассоциируется с нарастанием концентрации галектина-3 в большей мере, чем сама повышенная масса тела.

Выводы. Проведенное исследование выявило, что наличие и прогрессирование ожирения у пациентов с острым инфарктом миокарда сопровождается гиперактивностью провоспалительного медиатора галектина-3, достигающего максимума у лиц с ожирением II-III степени при условии абдоминального типа распределения жировой ткани. В свою очередь, избыточная масса тела не ассоциировалась с выраженным усилением продукции галектина-3 по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Перспективами исследования является анализ взаимосвязей галектина-3 и параметрами липидного профиля, выраженностью атеросклеротического процесса в коро-

нарных артериях по данным ангиографии у пациентов с ОИМ и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akin I., Nienaber C.A. Obesity “paradox” in coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2015; 7(10): 603-608.
2. Boer R.A., Lok D., Hillege J. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. *JACC* 2010;55:10A.
3. Boer R.A., Voors A.A., Muntendun P. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:811-817.
4. Davina H., Pini M., Fantuzzi G. Adipose tissue specific modulation of galectin expression in lean and obese mice: evidence for regulatory function. *Obesity* 2013; 21(2):310-319.
5. Di Cesare M., Bennette J.E., Best N. The contribution of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in industrialized countries *Int J Epidemiol.* 2013; 42:838-848.
6. Falcone C., Lucibello S., Mazzuccheli I. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(4):905-913.
7. Grandin E.W., Jarolim P., Ritterova L. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: a pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clinical Chemistry* 2012;58:267-273.
8. Haffner S.M. Abdominal obesity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med.* 2007; 120: 10-16.
9. Steg Ph.G., James S.K., Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33(20): 2569-2619.
10. Norling L.V., Perretti M., Cooper D. Endogenous galectins and the control of the host inflammatory response. *J Endocrinol.* 2009;201:169-184.
11. Weigert J., Neumeier M., Wanninger J., Bauer S., Farkas S. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1404-1411.

SUMMARY

GALECTIN-3 LEVEL IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND OBESITY OF DIFFERENT GRADE OF SEVERITY: LINK WITH ANTHROPOMETRY

Borovyk K., Ryndina N., Kravchun P.

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №2 and Clinical Immunology and Allergology, Ukraine

The aim is to estimate the concentration of galectin-3 in patients with acute myocardial infarction depending on the

presence of overweight and obesity of different severity, as well as to analyze the character of the relationship of this parameter with the anthropometric indices.

The study involved 78 patients with acute myocardial infarction. The study group included 55 patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity. The control group consisted of 23 patients with acute myocardial infarction and normal body weight. Patients of the main group were divided according to the degree of severity of obesity. Obesity of I degree was detected in 26 individuals, II-III degrees - in 17 persons. Overweight was defined in 12 patients.

It has been established that the presence and progression of obesity in patients with acute myocardial infarction accompanied by hyperactivity of pro-inflammatory mediator galectin-3, peaking in obese II-III degrees provided abdominal type of fat distribution. Overweight in turn, was not associated with a marked increased of galectin-3 production compared to those with normal weight.

Keywords: acute myocardial infarction, obesity, overweight, galectin-3.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: СВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЕЙ

Боровик Е.Н., Рындина Н.Г., Кравчун П.Г.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии, Украина

Цель исследования – оценить концентрацию галектина-3 у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения различной степени тяжести, а также проанализировать характер связей данного параметра с антропометрическими показателями.

Обследовано 78 пациентов с острым инфарктом миокарда. В основную группу вошли 55 пациентов с острым инфарктом миокарда и сопутствующим ожирением. Группа сравнения включала 23 пациента с острым инфарктом миокарда и нормальной массой тела. Больные основной группы были разделены согласно степени тяжести ожирения. Ожирение I степени выявлено у 26 больных, II-III степени – у 17. Избыточная масса тела определялась у 12 пациентов.

Установлено, что наличие и прогрессирование ожирения у пациентов с острым инфарктом миокарда сопровождается гиперактивностью провоспалительного медиатора галектина-3, достигающего максимума у лиц с ожирением II-III степени при условии абдоминального типа распределения жировой ткани. В свою очередь, избыточная масса тела не ассоциировалась с выраженным усилением продукции галектина-3 по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

რეზიუმე

გალექტინი - 3 დონე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის და სიმსუქნის სიმძიმის სხვადასხვა ხარისხის მქონე პაციენტებში: ანთროპომეტრიასთან კავშირი

ე. ბოროვიკი, ნ. რინდინა, პ. კრავჩუნი

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა №2 და კლინიკური იმუნოლოგიის და ალერგოლოგიის, უკრაინა

მიზანი - მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით პაციენტებში გალექტინი - 3 კონცენტრაციის შეფასება სხეულის ჭარბი მასის და სიმსუქნის სიმძიმის სხვადასხვა ხარისხის პირობებში და აღნიშნული პარამეტრის ანთროპომეტრიულ მაჩვენებლებთან კავშირების ხასიათის გაანალიზება.

კვლევაში მონაწილეობდა 78 პაციენტი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით. ძირითად ჯგუფში შევიდა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები სიმსუქნით 55 პაციენტი. შედარებითი ჯგუფი მოიცავდა 23 პაციენტს მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და სხეულის ნორმალური მასით. ძირითად ჯგუფში შემავალი პაციენტები დანაწილებული იყო სიმსუქნის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით. I ხარისხის სიმსუქნე იყო გამოვლენილი 26 პაციენტში, II-III ხარისხის სიმსუქნე - 17 პაციენტში. სხეულის ჭარბი მასა განისაზღვრა 12 პაციენტში.

დადგინდა, რომ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით პაციენტებში სიმსუქნის არსებობის და პროგრესირების შემთხვევაში აღინიშნება ანთების საწინააღმდეგო მედიატორის გალექტინ-3 ჰიპერაქტიურობა, რომელიც აღწევს მაქსიმუმს პაციენტებში II-III ხარისხის სიმსუქნით მუცლის ცხიმის ქსოვილის აბდომინალური განაწილების პირობით. თავის მხრივ, სხეულის ჭარბი მასა არ იყო ასოცირებული გალექტინი - 3 წარმოების გამოხატულ გაძლიერებასთან სხეულის ნორმალური მასის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОМАТОФОРМНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Хундадзе М.С., Геладзе Н.М., Мхеидзе Р.А., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент детской неврологии и департамент нейропсихологии, Грузия*

Термин «соматоформные расстройства», как самостоятельный клинический диагноз, впервые был введен в 1980 г. (DSM-III), включая в себя психопатологические нарушения, которые обнаруживают сходство с соматической патологией. При этом, последняя исключается при целенаправленном исследовании пациента. Соматоформные расстройства определяются как соматическая симптоматика, не подтверждаемая убедительными клиническими данными и необъяснимая в своем происхождении ни одним из известных физиологических механизмов [14,19,20,26,27].

Как отмечают ряд исследователей, наличие в клинической картине соматоформных симптомов может наблюдаться в рамках разнообразных в генетическом отношении психопатологических расстройств - соматоформных, диссоциативных, тревожных, депрессивных и даже шизофрении на этапе продрома, при вялом течении процесса и ремиссии; существуют объективные трудности разграничения данного рода состояний и анализа их патогенетических механизмов. Современные классификационные системы (МКБ-10, DSN-V) оставляют без внимания многие принципиальные вопросы этиологии, патогенеза, синдромакинетики, динамики, прогноза пограничных психопатологических расстройств, с преобладанием соматоформных симптомов. Устоявшиеся теоретические представления о природе данных психопатологических состояний, которые восходят к концептуальным положениям учения о таких классических психопатологических категориях, как ипохондрия, истерия, меланхолия - с трудом адаптируются и во многом не согласуются с современными классификациями.

Основной причиной возникновения этих расстройств является психическая травма. В отличие от реактивных состояний, невротические реакции возникают при длительных психотравмирующих факторах, приводящих к постоянному эмоциональному нарушению. В тоже время считается, что кроме психической травмы, необходимо наличие своеобразной структуры личности, и чем больше ее предрасположенность к различным неврологическим проявлениям, тем меньшая психическая травма достаточна для развития различных соматоформных расстройств. Согласно данным множества авторов [1,6,10,14], расстройства, включающие как соматические, так и психические симптомы встречаются среди взрослого населения от

20 до 50%. За последнее десятилетие распространенность заболеваний со сложными взаимосвязанными психическими и соматическими проявлениями не только у взрослых, но и у детей и подростков, имеет тенденцию к росту.

Известно, что основа психики человека формируется в детском возрасте и нередко различные проявления нервно-психической патологии у ребенка остаются на всю жизнь. Таким образом, предупреждение патологических проявлений в раннем детстве и их своевременное выявление позволяет устранить развитие соматоформных нарушений у взрослых [2,15,19,27-29]. Исследователи, работающие в этой области (невропатологи, психологи, психиатры) сходятся в том, что необходимы совместные усилия родителей, педагогов и врачей для своевременного выявления и устранения причинных факторов, вызывающих различные психологические нарушения у ребенка [9,11,14,18,24].

Соматоформные расстройства у детей и подростков по сей день считаются самой распространенной формой нервно-психической патологии, на что оказывают осложняющее влияние множество факторов, таких как социально-психологические, культурологические и экономические. Таким образом, весьма значимо выделение всего спектра причинно-следственных факторов, влияющих на возникновение различных проявлений соматоформных нарушений как детского, так и подросткового возраста.

Целью данного исследования явилось раннее выявление и установление причин возникновения различных соматоформных нарушений (фобий, поведенческих нарушений, синдрома навязчивых движений, а также тика, логоневроза, энуреза, энкопреза) у детей и подростков различных социальных слоев общества с разработкой методов профилактики.

Материал и методы. В период 2012 - 2016 гг. обследовано 202 пациента с различными соматоформными нарушениями в возрасте от 2 до 18 лет; 82 девочки и 120 мальчиков.

С целью исключения наличия органических, очаговых поражений ЦНС обследовался неврологический статус, а также с помощью специальных методов и тестов у психолога - психологический статус пациентов.

Кроме рутинных, лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, копрология) по показаниям определяли глюкозу крови, TSH, FT4 и ревматическую активность, проводили ЭКГ и УЗИ сердца; больным назначались ЭЭГ (в том числе ЭЭГ мониторинг), а при необходимости - полисонография, компьютерная томография головного мозга и/или МРТ; по показаниям - консультации окулиста, педиатра, кардиоревматолога, психиатра, генетика.

С учетом клинической симптоматики пациенты были разделены на 8 групп - фобический синдром (20 детей), невроз навязчивых движений (20), тики (35), нарушение сна и парасомнии (30), нарушение поведения (25), логоневроз (35), энурез (22), энкопрез (15) (таблица).

Среди обследованных детей недоношенных (гестационный возраст 34-36 недель) было 27; 14 доношенных детей родились с антенатальной гипотрофией. Из общего числа обследованных детей у 30 родители были в разводе, 32 ребенка находились под постоянным присмотром нянь (I и II возрастные группы). В 18 семьях отцы чрезмерно употребляли алкоголь. У 2 пациентов (IV возрастная группа) матери больны эпилепсией. У 1 девочки с логоневрозом родители являлись носителями ВИЧ инфекции. Частые конфликты среди членов семьи отмечались в 32 наблюдениях. У 6 детей, III возрастной группы, были конфликты с педагогами; у 5 - со сверстниками, ввиду чего 3 из них повторно меняли школу. Во II возрастной группе 14 детей, помимо школы, до 20-21 часа ежедневно занимались с репетиторами. Из общего числа обследованных - 48 у компьютера проводили более 3-4 часов в день, а большинство детей, IV возрастной группы, - до 7-8 часов.

При обследовании неврологического статуса детей выраженной очаговой симптоматики со стороны ЦНС

не отмечалось. На периодические головные боли жаловались 4 пациента (10 -16 лет), систематические - 5 (4-8 лет); головокружение отмечалось у 4 (9-12 лет); в 8 наблюдениях выявился легкий сходящийся страбизм, в 2- расходящийся. Астигматизм обнаружен у 12 пациентов, мышечная гипотония, на фоне нормальных рефлексов - у 7 (5-8 лет); электромиографическое исследование у них мышечной патологии не выявило. Хронический тонзиллит диагностирован у 6 пациентов 4-9 лет; у 2-х (7-9 лет) отмечался тикозный гиперкинез с нарастанием уровня ASLO, С реактивного белка и ревматоидного фактора. Оба больных направлены к кардиоревматологу для дальнейшего обследования и лечения. У девочки 12 лет с гипервозбудимостью, тремором рук и инсомнией в крови обнаружен высокий уровень TSH и FT4, в связи с чем она продолжила лечение у эндокринолога. У пациента 7 лет с нарушением поведения, неврозом навязчивых движений и сомнамбулизмом на ЭЭГ зарегистрированы эпилептические паттерны, а на МРТ головного мозга - атрофические очаги в лобно-височной области. Больному назначен антиконвульсант (Финлепсин) и в связи с органической патологией ЦНС исключен из группы наблюдаемых нами больных.

Все пациенты, помимо обследования неврологического и соматического статуса консультированы психологом. Известно, что клинико-психологическое обследование больных детей и членов их семей, с целью представления полной клинической картины, включает т.н. клиническое интервью.

Для клинико-психологического обследования пациентов необходимым является нейропсихологическое тестирование, подразумевающее определение когнитивной сферы ребенка, а также выявление поражения головного мозга в сфере когнитивно-моторного и

Таблица. Клинические симптомы и возраст пациентов

Клинические симптомы	Количество пациентов	Возрастная группа			
		I группа 2-5 лет	II группа 6-9 лет	III группа 10-13 лет	IV группа 14-17 лет
Фобии	20	3	8	4	5
Невроз навязчивых движений	20	-	7	6	7
Тики	35	8	12	7	8
Нарушение сна и парасомнии	30	4	3	3	20
Нарушение поведения	25	7	13	5	-
Логоневроз	35	29	4	1	1
Энурез	22	2	8	6	6
Энкопрез	15	3	7	3	2
Всего	202	56	62	35	49

перцептуального развития. Эта схема была предложена А.Р. Лурия и включает 269 пунктов, объединенных в 11 шкалах: 1) двигательная (моторная) функция-праксис; 2) тактильная функция, 3) зрительная функция, 4) ритмы, 5) импрессивная речь, 7) письмо, 8) чтение, 9) счет, 10) память, 11) интеллектуальные процессы.

Кроме полного нейропсихологического тестирования, детям так же проводили тесты с целью выявления визуально-моторных навыков (WRAWMA), которые дают возможность оценить визуально-пространственные, визуально-моторные функции и тонкую моторику.

С целью оценки интеллектуального уровня детей 6-16 лет использовали шкалу Векслера (WJSC - R, 1974), которая состоит из 11 субтестов: 6 вербальных и 5 невербальных. Анализ шкалы Векслера происходит поэтапно: а) глобальный анализ, при котором происходит общая оценка IQ показателя по сравнению с факторным показателем (IQ общий показатель сравнивается с IQ вербальным и невербальным показателями); б) анализ паттернов, по которым на основе разных субтестов делается заключение о сильных и слабых сторонах индивидуума; с) анализ пропущенных и ошибочных паттернов в пределах каждого субтеста.

Для детей в возрасте 5 лет и старше использовали практические тесты MacCarty D.V.U Buck g.N: тест-дом, дерево, человек, который включает в себя тематические рисунки. Интерпретация результатов происходит в сфере графического символизма рисунка (значимые детали, композиционные сюжеты и т.д.), а также формирование графомоторных навыков: формы необходимых движений, пространственной характеристики и определения пропорций. Каждый элемент предметного изображения оценивается с точки зрения как технического, так и содержательного исполнения.

Исходя из того, что первичная, социальная и эмоциональная среда с которой сталкивается ребенок - это семья, следовательно, создавшаяся ситуация в семье имеет решающее значение в формировании личности ребенка. С целью создания "семейного портрета" психологи используют несложный быстрый метод создания рисунка, особенно для детей, увлекающихся рисованием. При этом, ребенок, мало контролируя себя создает семейный портрет, выражая свои чувства, желания, отношения между членами семьи, а иногда и конфликтные ситуации.

При психологическом обследовании детей успешно применяются т.н. проекционные тесты. Нами использован метод незаконченного предположения, включающего 60 незаконченных предложений, которые делятся на 15 групп. Этот метод позволяет выявить отношение реципиента к друзьям и товарищам по школе, установить наличие фобии, конфликтов и эмоциональных напряжений.

Кроме того, применяли цветной тест Люшера (Max Lusher), как наиболее популярный тест для выявления внутреннего состояния ребенка, психологического стресса, его причин, а также отношения к стрессовым ситуациям и возможности коммуникации. Использовали 8 цветных тестов Люшера. Детям раздавались разноцветные карты (синие, зеленые, красные, желтые, фиолетовые, черные, серые, коричневые), которые они располагали по собственному желанию. Тест длился в течение 10 минут.

Обследовались родители наших пациентов. С целью оценки их личности и нейропсихического состояния брали интервью и использовали вопросник Айзенка PEN, а также проводилось тестирование т.н. неоконченного предложения Саксиса, Левиса и Люшера (вариант для взрослых) с дополнительными психологическими методами обследования: самовладения, эмпатии, определения коэффициента стресса и выявления стойкости к стрессу. Для оценки степени тревожного состояния ("я часто волнуюсь") и ситуационной тревожности ("я спокойная и уравновешенная"), использовали вопросник С. Spielbergerer.

Результаты и их обсуждение. Применение вышеперечисленных методов исследования позволило выявить у детей с неврозом навязчивых движений (5 детей), тиками различной локализации (25), нарушением сна (15) задержку психического развития различной степени тяжести, причем глубокая задержка отличалась у 15, средней степени - у 20 и незначительная - у 10 детей. Естественно задержка психического развития глубокой и средней тяжести являлась причиной затруднения в усвоении учебной программы. В данной группе отмечалось довольно серьезное отставание со стороны визуально-моторных (WRAWMA), визуально-пространственных и тонких моторных функций.

Среди пациентов с логоневрозом, энурезом и энкопрезом нарушения психического развития глубокой и средней тяжести не отмечались. Сильной стороной пациентов являлись крупная моторика, названия, категории. Слабой стороной - экспрессивная и рецепционная речь, сложная тонкая моторика, непосредственная онологическая и рабочая память, визуально-моторная координация.

В группе пациентов с фобиями, нарушением поведения (35 детей), иногда в сочетании с энурезом или энкопрезом - у 15 отмечалась незначительная задержка психической функции.

У наблюдаемых нами больных мы так же учитывали возможное фоновое состояние, аномалии, психосоциальные ситуации, в частности, недостаток внимания родителей (у 20 детей), частые семейные конфликты (у 15), применение физического наказания (у 10),

гиперопека (у 5), неадекватное отношение родителей к воспитанию детей) вседозволенность или частые запреты (у 5). У половины этих больных отмечался высокий уровень беспокойства и частые перепады настроения, у 20 - истерический тип поведения, более чем у 2/3 - снижение уровня успеваемости в школе (исследование по Lap), причем сам процесс обучения вызывал у них негативное отношение с дальнейшей конфликтной ситуацией с педагогами и родителями. У 8% отмечалась эмоциональная лабильность, у 5% - апатия, у 50% - беспокойство, у 20% - страхи, у 5% - эмоциональная скудность, у 10% - эйфория.

Следовательно, соматоформные расстройства у детей и подростков носят полиморфный характер - от эмоциональной лабильности вплоть до разной степени выраженности, задержки психомоторного развития. Выявляемые фоновые состояния в большинстве случаев, играют осложняющее, а иногда и решающее значение в формировании этих нарушений.

Результаты проведенных исследований позволили нам предложить ряд рекомендаций:

- для стимуляции психического развития и уменьшения проблемного поведения детей, проводить нейропсихологическую реабилитацию.
- для улучшения речевой функции - повторные занятия с логопедом,
- для коррекции нарушения поведения - индивидуальную работу с психотерапевтом,
- создание индивидуальной карты с представлением различных упражнений, игр, головоломок,
- индивидуальное обучение при неспособности усвоения общеобразовательной учебной программы.
- тренинг родителей, а при необходимости и педагогов детских садов и школ, с рекомендацией по преодолению непослушания и регуляции поведения детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. ADORE: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Observational Research in Europe. *Child+Adolesc. Psychiat. Suppl.* 2006; 15.
2. Bhatia M., Sapra S. Pseudoseizures in children: a profile of 50 cases. *Clinical Pediatrics* 2005; 44(7):617-622.
3. Chung SS, Gerber P. et al. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic seizures. *Neurology* 2006; 66:1730-1731.
4. Diagnostic and Statistical Manual Disorders (DSM-IV-TR) 4th edition, text revision, Arlington, VA: American Psychological Association, 2000; 485-517. DSM-IV-TR Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. 2000 APA
5. Doutenis A. et al. Descriptive and predictive validity of somatic review of quantitative research. *J of psychosomatic research* 2013; 72:199-210.
6. Eminson D., Somatising in children and adolescents. 1.

Clinical presentations and etiological factors. *Advances of Psychiatric Treatment* 2001; 7:266-274.

7. Eminson D., Somatising in children and adolescents. 2. Management and outcomes. *Advances of Psychiatric Treatment* 2001; 7:388-398.
8. Frank Y. and Pavlakis SG-Brain imaging in neurobehavioral disorders. *Pediatr. Neurology.* 2010; 25: 278-87.
9. Francis J. Di Mario. Non-epileptic childhood paroxysmal disorders. Oxford University Press; 2009.
10. Fritz G, Fritsch S. et al. Somatoform disorders in children and adolescents: a review of past 10 years, *Journal of America Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36(10); 1329-1338.
11. Gillberg C., O'Brien G. developmental disability and behavior. Cambridge University Press: London; 2000.
12. Greed F.H. et al. The epidemiology of multiple somatic symptoms. *J. of Psychosomatic Research.* 2012; 72; 311-317.
13. Holtkamp M., Othman J. et al. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006; 66:1727-1729.
14. James A, Soler A. et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *The Cochrane database of Systematic Reviews* 2005; 4; CD004690.
15. Kozłowska K, Nunn K. et al. Conversion disorder in Australian pediatric practice. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46 (1):68-75.
16. Mullins L, Olson R. Familial factors in the etiology, maintenance and treatment somatoform disorders in children. *Family System Medicine* 1990; 8:159-175.
17. Murase S, Suiyama T. et al. Polysymptomatic conversion disorder in childhood and adolescence in Japan. Early manifestation or incomplete form of somatization disorder? *Psychotherapy. Psychomatization* 2000; 69(3):132-136.
18. Reilly J, Baker G. et al. The association of sexual and physical abuse with somatization: characteristics of patients presenting with irritable bowel syndrome and non-epileptic attack disorder. *Psychological Medicine* 1999; 29(2): 399-406.
19. Roach E, Langey R. Episodic neurological dysfunction due to mass hysteria. *Archive of neurology* 2004; 61: 1269-1272.
20. Roelofs K., Keijsers G. et al. Childhood abuse in patients with conversion disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 159 (11): 1908-1913.
21. Shevell, M., Aswall S., Donley D. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003; 60: 367-380.
22. Smith, Beth A. Wood, Beatrice L. Psychological factors affecting disease activity in children and adolescents with cystic fibrosis: medical adherence as a mediator. *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19(5): 553-558.
23. Steiner H., Remsing L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional –defiant disorder. *K. Am. Acad. Child and Adolesc. Psychiatry* 2007; 46(1): 126-141.
24. Straus E., Sherman El. MS. A Compendium of Neuropsychological Tests 2006.

25. Thomasson K., Larson B. Somatization and conversion disorders: comorbidity and demographic presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 2004; 85:288-293.
26. Ньокитъен Ч. Детская поведенческая неврология. 2010 г. Диссертация перевод с англ. М.: Теревинф; 335.
27. Психиатрия. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-медия: 2009; 1022.

28. Ремесло. М.Б. Клинико-диагностические характеристики больных с невротами и их динамика в процессе психотерапии. Автореферат дисс... Санкт-Петербург: 2007.
29. Собенников В.С. Соматизация и соматоформные расстройства. Иркутск: 2014; 309.

SUMMARY

REASONS AND CONSEQUENCES OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

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

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Neurology, Department of Neuropsychology, Georgia

The aim of our study was to find the reason of various forms of somatoform disorders (phobias, behavioral disorders, insomnia, tics, stuttering, enuresis, encopresis) in children and adolescents of various social status for diagnosis and treatment.

We have examined 202 patients who referred to our clinic from 2012-2016. The age range was 2-18 years. After examination we have concluded the following recommendations:

- to implement neuropsychological rehabilitation in order to stimulate mental development;

- to work with speech therapist to improvement the speech;
- to work individually with psychotherapist to improve the behavior;
- to train the parent to manage the behavior at home;
- to give the personal card containing information about exercises, games and puzzles to stimulate the development and in some cases to give individual educational program;
- to give separate information to parents and in some cases to teachers of kindergartens and schools.

Keywords: somatoform disorders, children, adolescents,

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОМАТОФОРМНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Хундадзе М.С., Геладзе Н.М., Мхедизе Р.А., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент детской неврологии и департамент нейropsychологии, Грузия*

Целью данного исследования явилось установление причин возникновения различных соматоформных нарушений (фобии, поведенческие нарушения, синдром навязчивых движений, инсомния, логоневроз, энурез, энкопрез) среди детей и подростков различных социальных слоев общества для своевременного вмешательства и разработки методов профилактики и лечения. С 2012 по 2016 гг. обследовано 202 пациента в возрасте от 2 до 18 лет; 82 девочки и 120 мальчиков. Пациенты, согласно клинической симптоматике разделены на 8 групп: фобический синдром (20 больных), невроз навязчивых движений (20), тики (35), нарушение сна и парасомнии (30), нарушение поведения (25), логоневроз (35), энурез (22), энкопрез (15). Помимо неврологического и соматического статуса пациенты обследованы психологом с применением современных психологических методов и тестов.

Результаты проведенных исследований позволяют предложить ряд рекомендаций:

- для стимуляции психического развития и уменьшения проблемного поведения детей проводить нейropsychологическую реабилитацию;
- для улучшения речевой функции - повторные занятия с логопедом;
- для коррекции нарушения поведения - индивидуальную работу с психотерапевтом,
- создание индивидуальной карты с представлением различных упражнений, игр, головоломок;
- индивидуальное обучение при неспособности усвоения общеобразовательной учебной программы;
- тренинг родителей, а при необходимости и педагогов детских садов и школ с рекомендацией по преодолению непослушания и регуляции поведения детей.

რეზიუმე

ბავშვთა და მოზარდთა ასაკის სომატოფორმული და სხვა ნევროზული აშლილობების მიზეზ-შედეგობრივი კანონზომიერებანი

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

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი; ფსიქოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა სომატოფორმული დარღვევების (ფობიები, ქცევითი დარღვევები, აკვიატებულ მოძრაობათა სინდრომი, ინსომნია, ტიკური პიპერკინეზი, ლოგონევროზი, ენურეზი, ენკოპრეზი) გამომწვევი მიზეზების შეფასება სხვადასხვა სოციალური წრის ბავშვებსა და მოზარდებში ამ დარღვევების პრევენციისა და ადეკვატური თერაპიის ჩატარებისათვის.

2014-2016 წლებში დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 2-18 წლის ასაკის 202 პაციენტი: 82 გოგონა, 120 ვაჟი. ყველა პაციენტს უტარდებოდა სომატური და ნევროლოგიური სტატუსის გამოკვლევა, ასევე ფსიქოლოგიის კონსულტაცია. მიღებული შედეგების საფუძველზე პაციენტებს მიეცათ შემდეგი რეკომენდაციები:

- ბავშვის ფსიქიკური განვითარების სტიმულირებისა და პრობლემური ქცევის შემცირების მიზნით ნეიროფსიქოლოგიური რეაბილიტაცია;
- ლოგოპედის დახმარება მეტყველების განვითარების მიზნით;
- ფსიქოთერაპევტის დახმარება პრობლემური ქცევის მოსაწესრიგებლად;
- ბავშვის განვითარებისთვის მასტიმულირებელი ინდივიდუალური გეგმის შედგენა სავარჯიშოებით, სათამაშოებით, თავსატეხებით;
- ზოგადსაგანმანათლო სასწავლო პროგრამის დაძლევის სირთულის შემთხვევაში – ბავშვის ინდივიდუალური გეგმით მეცადინეობა;
- ბავშვის დაუმორჩილებელი ქცევის დასაძლევად მშობლების და, აუცილებლობის შემთხვევაში, სკოლებისა და საბავშვო ბაღების პედაგოგების ტრენინგი.

THE EFFECT OF EXTRACT OF GREEK WALNUT (*JUGLANS REGIA L.*) SEPTA ON SOME FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES

Ramishvili L., Gordeziani M., Tavdishvili E., Bedineishvili N., Dzidziguri D., Kotrikadze N.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Georgia

Application of plant extracts is one of the principal directions in modern medicine stipulated, on the one hand by the complex effect of plant preparations and simplicity of their production, as well as low prices, on the other [14]. Research is conducted in several directions including studies of antitumor effects of biologically active compounds and exploration of their positive impact on side effects during chemotherapy. According to literary data, biologically active extract of walnut septa is of special interest among extracts of plants. It reveals a wide spectrum of activity, affects different pathological processes and apparently changes the general condition of an organism [9]. It has been shown that, the walnut septa extract has the correction ability of suppressed myelopoiesis in white mice caused by injection of cyclophosphamide. The blood formula normalization process by the mentioned extract is provided by the fast increasing in number of immature (band neutrophil) and mature neutrophil in the peripheral blood [15].

Cyclophosphamide, also known as cyclophosphane, is a medication mainly used in chemotherapy of malignant tumors and autoimmune disorders, however its side effects are obvious. Biological effects of cyclophosphamide are dose-dependent. At higher doses it is associated with increased cytotoxicity and immunosuppression [6]. Activity of cyclophosphamide increases significantly when it starts circulating in blood. It negatively affects not only tumor cells but normal cells as well. Cyclophosphamide causes marked leucopenia, damages to different populations of lymphocytes, decreases bactericidal properties of blood, causes the reduction of erythropoietic factors and anemia. The cytotoxic effect of the medication depends on dosage and duration of its administration [16].

The aim of the presented work was to study the effect of bioactive compounds (extract of walnut septa) on the

functional characteristics of erythrocytes during the administration of cytotoxic substance - cyclophosphamide.

In order to achieve the goal the following characteristics of erythrocyte have been studied:

Sorption capacity and lysis of erythrocytes on the 4th and 8th days after the single intraperitoneal injection of cyclophosphamide.

Sorption capacity and lysis of erythrocytes on the 4th and 8th days after the single intraperitoneal injection of cyclophosphamide in combination with a bioactive substance (extract of walnut septa) with immunocorrective properties.

Material and methods. Experiments were carried out on 50 white mice (25-27g). Animals were divided into five groups: 1. Control – intact animals, 2. I test group – animals on the 4th day after single intraperitoneal injection of cyclophosphamide (350 mg/kg); 3. II test group – animals on the 8th day after single intraperitoneal injection of cyclophosphamide (350 mg/kg); 4. III test group – animals which were given perorally the extract of walnut septa (0.2 ml) twice a day after single injection of cyclophosphamide, on the 4th day. 5. IV test group – animals which were given perorally the extract of walnut septa (0.2 ml) twice a day after single injection of cyclophosphamide, on the 8th day.

Preparation of walnut septum extract. Water is added on the walnut septa in a volume of 2/1 (water/walnut septa) and is boiled on water bath until the evaporation of half the volume of water.

Determination of sorption capacity of erythrocytes. Gainig of erythrocytes pellet was performed by centrifugation of blood on 3000 RPM for 10 minutes (3.8% sodium citrate solution, as an anticoagulant, was added to blood with the ratio of 1:4, respectively). 1 ml erythrocyte pellet was incubated with 3 ml methylene blue (0.0025%) solution for 10-12 minutes. Sorption capacity of erythrocytes was

determined spectrophotometrically in supernatant at 630 nm wavelength, according to Dobrotyna [5].

Determination of the Resistance to hemolysis of erythrocytes. Erythrocyte pellet was diluted with saline solution. Optical density of prepared erythrocyte suspension, after dilution with saline, must be equal to ~ 0.7 (D) at 635 nm wavelength. Hemolysis was induced by adding 0.3 ml hydrochloride acid (0.004N) to 2.7 ml erythrocyte suspension. Optical density measurements of erythrocyte suspension were taken in every 30 seconds, immediately after adding the hydrochloride acid solution. Exponential curve of interaction between percentage of lysed erythrocytes (%) and lysis time is then drawn according to obtained data, which results in a curve of distribution of erythrocytes according to their resistance to lysis [8].

Results were reported as mean±SD to show variations in a group. Statistical analysis of experimental data were processed by means of computer program(Graphpad prisma 6). P<0.05 was regarded as statistically significant.

Results and their discussion. Application of plant extracts is one of the significant directions in modern medicine today because of complex effects of plant extracts, simplicity of their production and low prices [14]. Such kind of investigations are conducted in several directions – studies of plant substances as biologically active compounds with anti-tumor effects and study of their contrasting effect against the negative changes caused by chemotherapy [14].

Cyclophosphamide is an immunosuppressant. Its activity increases significantly when it starts circulating in blood, and it negatively affects not only tumor cells but healthy cells as well. Cyclophosphamide causes marked leukopenia, damages different populations of lymphocytes, decreases bactericidal properties of blood, diminishes erythropoietic factors and causes anemia. The cytotoxic effect of the medication depends on dosage and duration of its administration [16].

Table 1. The alterations of erythrocyte sorption capacity in blood of experimental mice

n (number of samples)	Object	Sorption capacity of erythrocytes (%) (Mean±SD)
10	Control group	34±5.06
10	4 th day after cyclophosphamide injection	32.8±4.1 (P=0.0125)
10	8 th day after cyclophosphamide injection	42±4.9 (P=0.04)
10	4 th day after combined application of cyclophosphamide +walnut	36.9±6.1 (P=0.04)
10	8 th day after combined application of cyclophosphamide +walnut	65.8±7.5 (P=0.02)

The search of natural immunocorrective compounds, including substances of plant origin, is still very actual for today. From this point of view, Greek walnut (*Juglans regia*) is in the center of attention. Infusions extracted from the plant's leaves and septa are considered to possess anti-tumor properties [4]. According to experimental data, extracts obtained from a walnut septa normalize the leukocyte formula of white mice as a result of differentiation of myeloid cells in bone marrow and division of blastic forms [1].

Studies have revealed that on the 4th day after the injection of cyclophosphamide the sorption capacity of erythrocytes in experimental mice remained almost the same (Table 1; Fig. 1B) compared to control group (Fig. 1A). There was also no change in the sorption capacity of erythrocyte membrane on the 4th day of combined application of cyclophosphamide and extract of walnut septa (Table 1, Fig.1C).

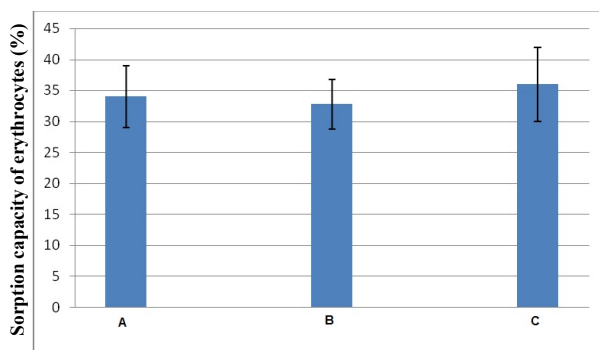


Fig. 1. The change of sorption capacity of erythrocytes in blood of experimental mice
A - Control group; B - 4th day after cyclophosphamide injection ($P=0.012$); C - 4th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa; ($P=0.04$)

The results may be explained by several possible mechanisms:

-It is known that in case of intraperitoneal injection cyclophosphamide and the products of its metabolism bind plasma proteins and are transported to organs (liver, kidney, lymphatic nodules, tumor tissue). Because of this cyclophosphamide levels can no longer be detected in blood 6 hours after the injection [2].

-It is known that the cumulative toxic effect of cyclophosphamide and its metabolism products is manifested on the 4-th day of injection [3].

We suppose that insignificant change in erythrocyte sorption capacity in case of our experiments may be caused by the above mentioned mechanisms.

As for experimental results of the 8-th day after administration of cyclophosphamide and cyclophosphamide in combination with extract of walnut septa (Fig. 2), it was

revealed that erythrocyte sorption capacity was increased ~1.2 times in case of cyclophosphamide injection (Table 1; Fig.2 B) and ~1.97 times in case of cyclophosphamide in combination with walnut septa extract (Fig. 2C) compared to control. Thus, the effect was most evident in case of combined effect of cyclophosphamide and extract of walnut septa.

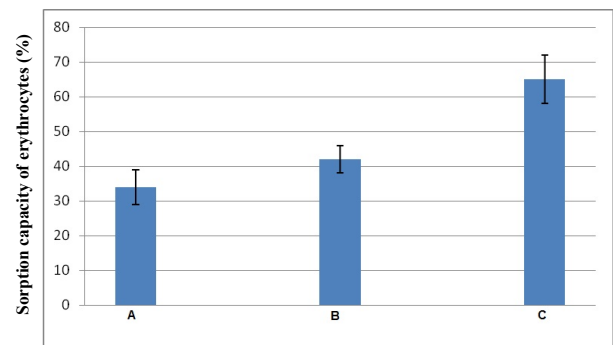


Fig. 2. The change of sorption capacity of erythrocytes in blood of experimental mice
A - Control group; B - 8th day after cyclophosphamide injection ($P=0.04$); C - 8th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa; ($P=0.04$).

As mentioned above, the cumulative toxic effect of cyclophosphamide and its metabolites begins on the 4th day after the intraperitoneal injection [3]. Thus, we suppose that the increase of erythrocyte sorption capacity on the 8th day after cyclophosphane injection may be caused by the abundant release of cyclophosphamide metabolites from organs into the blood. The sharp increasement of erythrocyte sorption capacity on the 8th day in case of combined activity of cyclophosphamide and walnut extract compared to both control and cyclophosphamide injection variants, may be explained by the following mechanisms:

Glutathione-dependent system is known to be responsible for binding and detoxification of cyclophosphamide metabolites in organism [7]. It is also known that the extract of walnut septa activates antioxidant systems, including the glutathione-dependent system [8], which is one of the significant antioxidant system in erythrocytes [12]. We suppose that walnut septa extract activates the mentioned antioxidant system, which results in enhanced sorption of circulating cyclophosphamide metabolites by erythrocytes. Other processes may also be responsible for activation of glutathione-dependent system, as shown in our early investigations [13]. The study of glutathione-dependent system of erythrocytes in patients with prostate tumors revealed an increased glutathione content on the background of activation of glutathione reductase compared to control group in cases of both benign (~1.8 times) and malignant (~4 times) tumors [13].

Besides all of the above mentioned it is known that after being transported to the liver, cyclophosphamide is oxidised by P-450 and four basic metabolites are formed. Three of

them possess an antitumor effect, especially aldophosphamide. Class I alcohol dehydrogenase inhibits antitumor and intoxication effect of aldophosphamide, transforming it into inactive and nontoxic substance – carbophosphamide. The latter is released from the organism with urine [10].

Liver and erythrocytes contain high levels of class I alcohol dehydrogenase. According to experimental results, the rate of aldophosphamide detoxification in erythrocytes significantly prevails over the same index in the liver (non-ionized form of aldophosphamide easily passes through plasma membrane by diffusion and enters erythrocytes) [11]. Thus, we suppose that increased sorption capacity of erythrocytes in cases of administration of cyclophosphamide and cyclophosphamide in combination with walnut septa extract may be a result of the activation of the glutathione-dependent system, which causes aldophosphamide to enter erythrocytes in high concentrations. In erythrocytes class I alcohol dehydrogenase transforms aldophosphamide into an inactive and nontoxic substance, which results in detoxification of blood and the decrease of toxic substance levels.

On the next step of the investigation, we studied the resistance of erythrocytes towards lysis, in particular percentage and period of lysis. According to experimental results on the 4th day after intraperitoneal injection of cyclophosphamide the percentage of erythrocyte lysis (99%) (Fig. 3A) differed slightly from the control group (97%) (Fig. 3B), i.e. all erythrocytes were destroyed. It must be mentioned that erythrocyte lysis period increased on the 4th day in case of cyclophosphamide injected variants compared to control group (12min and 7min respectively) (Fig. 3 A;B). In case of subjects treated with a combination of cyclophosphamide and walnut septa extract, the percentage of erythrocyte lysis on the 4th day of treatment remained the same (Fig. 3 c), while the period of lysis increased significantly compared to all variants (16 min).

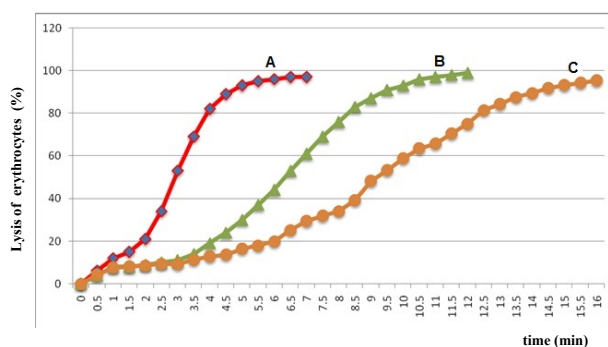


Fig. 3. The Resistance of erythrocytes to lysis in blood of experimental mice (Mean values)
A - Control group; B - 4th day after cyclophosphamide injection; C - 4th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa

Thus, period of erythrocyte lysis was different in study groups compared to control, while the percentage of lysed

erythrocytes remained almost the same in both control and study groups (cyclophosphamide and cyclophosphamide-walnut septa extract combination) (Fig. 3).

On the 8th day of cyclophosphamide application the percentage of lysed erythrocytes decreased sharply (72%) (Fig. 4B) compared to control (97%) (Fig. 4A), while the lysis period increased slightly (9min) (Fig. 4B). As for subjects treated with a combination of cyclophosphamide and walnut septa extract, percentage of lysed erythrocytes on the 8th day after application (Fig. 4C) differed slightly from control group (Fig. 4A), while the lysis period was significantly longer (16.5min, Fig. 4C) compared to control (7min, Fig. 4A).

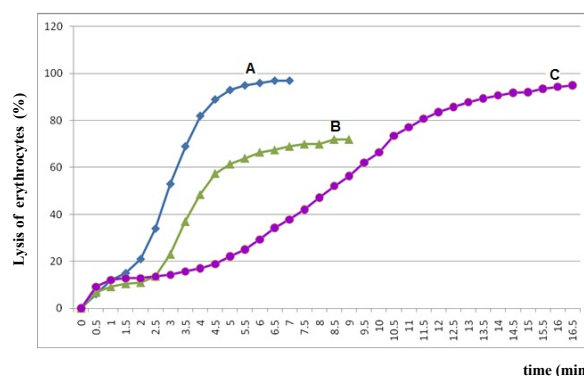


Fig. 4. The Resistance of erythrocytes to lysis in blood of experimental mice (Mean values)
A. -Control group; B - 8th day after cyclophosphamide injection; C. 8th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa

Thus, experimental results have revealed a preventing effect of walnut septa extract on the process of hemolysis (Fig. 4). Moreover, on the 4th and 8th days after treatment with combination of cyclophosphamide and walnut septa extract an insignificant difference was revealed in erythrocyte resistance to lysis both by percentage of lysed erythrocytes and lysis period (Fig. 5).

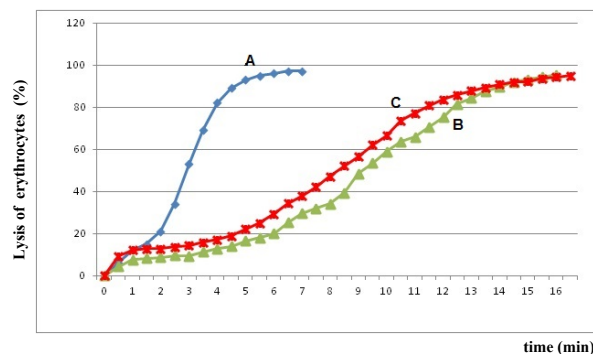


Fig. 5. The Resistance of erythrocytes to lysis in blood of experimental mice (Mean values)
A - Control group; B - 4th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa; C. 8th day after combined application of cyclophosphamide and walnut septa

It may be supposed that saturation of erythrocyte membrane with toxic substances and anti-bodies takes place on the 4th day after cyclophosphamide injection, which is the indication to enhancement of the protective function of erythrocytes, including increased adsorption-transport function of erythrocytes, which diminishes the levels of toxins in plasma (i.e. blood detoxification). However, together with saturation of membrane with toxins, initiation of destructive processes may take place, resulting in enhanced hemolysis.

It must also be mentioned that the similar dynamics of erythrocyte resistance to lysis on the 4th and 8th days after combined application of cyclophosphamide and walnut septa extract (neither percent, nor time of lysis changes) still leaves many open questions.

Conclusions. According to obtained results, it was established that:

The sorption capacity of erythrocytes increases on the 8th day after intraperitoneal injection of cyclophosphamide and combined application of cyclophosphamide-walnut septa extract.

It has been revealed that the walnut septa extract stimulates the sorption capacity of erythrocytes.

Maximum effect of cyclophosphamide on resistance of erythrocytes toward lysis was revealed on the 4-th day of application.

Combined application of cyclophosphamide and walnut septa extract revealed similar dynamics of erythrocyte resistance to lysis on the 4th and 8th days of application.

It has been revealed that the extract of walnut septa has a preventing effect on the process of erythrocyte hemolysis.

REFERENCES

1. Дурнова Н.А., Курчатова М.Н. Влияние растительных экстрактов на индукцию микроядер циклофосфаном в эритроцитах крови беспородных белых мышей. Цитология 2015; 57(6): 452–458.
2. Кивман Г.Я. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов. М.: Медицина; 1982: 255.
3. Ben-Hur H, Kossoy G, Zndbank J, Zusman I. Response of the immune system of mammary tumor bearing rats to cyclophosphamide and soluble low molecular-mass tumor-associated antigens: rate of lymphoid infiltration and distributions of T lymphocytes in tumors. Int J Mol Med 2002; 9:425-30.
4. Carvalho M, Ferreira PJ, Mendes VS et al. Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of Juglans regia L. Food Chem Toxicol.2010; 48(1):441-7.
5. Dobrotyna NA, Копытова TV, Shelchikova NA. The erythrocyte membrane function characteristic in patients with severe generalized dermatoses about endogenous intoxication. Fundamental Research 2010; 2: 39-43.
6. Dzidziguri D., Rukhadze M., Modebadze I., Bakuradze E., Kurtanidze M., Giqoshvili V. The Study of the immune corrective properties of greek walnut (*Juglans regia L.*)

septa on the experimental model of leucopenia. Georgian Medical News 2016, 3 (252): 84-89.

7. He Zhu, Min-Hui Long, Jie Wu *et al.* Ginseng alleviates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity *via* reversing disordered homeostasis of glutathione and bile acid. Scientific Reports, 2015; 5:17536.

8. Ivanov I.T. Low pH-induced hemolysis of erythrocytes is related to the entry of the acid into cytosole and oxidative stress on cellular membranes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 1999; 1415 (2) :349–360.

9. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Willis LM. Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. J Nutr. 2009; 139(9):1813S-7S.

10. Juma FD., Rogers HJ., Trounce JR. The pharmacokinetics of cyclophosphamide, phosphoramidate mustard and nor-nitrogen mustard studied by gas chromatography in patients receiving cyclophosphamide therapy. Br J Clin Pharmacol. 1980; 10(4):327–335.

11. Kalthorn TF, Howald WN, Cole S, Phillips B, Wang J, Slattery JT, McCune JS. Rapid quantitation of cyclophosphamide metabolites in plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;835:105–13.

12. Kolesnichenko LS. Glutathione system in erythrocytes and blood plasma in strokes and dyscirculatory encephalopathy. Biomed Khim. 2007; 53(4):454-60.

13. Kotrikadze N., Alibegashvili M, Zibzivadze M, et al. Activity and content of antioxidant enzymes in prostate tumors. Exp Oncol, 2008; 30 (3): 1-4.

14. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004;16(8):549-60.

15. Nicolini A, Mancini P, Ferrari P. et al. Oral low-dose cyclophosphamide in metastatic hormone refractory prostate cancer Biomed Pharmacother.2004; 58(8):447-50.

16. Trasler JM, Robaire B. Effects of cyclophosphamide on selected cytosolic and mitochondrial enzymes in the epididymis of the rat. J. Adrol. 1998; 9 (2):142-52.

SUMMARY

THE EFFECT OF EXTRACT OF GREEK WALNUT (*JUGLANS REGIA L.*) SEPTA ON SOME FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES

Ramishvili L., Gordeziani M., Tavdishvili E., Bedineishvili N., Dzidziguri D., Kotrikadze N.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Georgia

Administration of plant extracts for the treatment of several different diseases is an important approach of modern medicine. The reason must be an easy way of application, low price and the complex action of herbal medicines.

The aim of the work was to study the effect of extract of walnut (*Juglans regia L.*) septa on the functional characteristics of erythrocytes during administration of cytotoxic agent – cyclophosphamide (experimental model of leukopenia).

The material for the study was blood of the intact and experimental white mice. Sorption capacity and resistance to lysis of erythrocyte membrane have been determined by the spectrophotometric methods.

According to the gained results, administration of cyclophosphamide had an influence on sorption capacity of erythrocytes and the given characteristic was increased only on the 8th day of cyclophosphamide administration, compared to control. Sorption capacity of erythrocytes was increased more on 8th day after combined application of cyclophosphamide and extract of walnut septa. Resistance of erythrocytes to lysis was also increased after administration of the cyclophosphamide and this characteristic was further increased in case of combined application of cyclophosphamide and extract of walnut septa.

Thus, the stimulative effects of extract of walnut septa have been established on sorption capacity and resistance to lysis of erythrocytes in case of nonspecific damage of the cells.

Keywords: greekwalnut, cyclophosphamide, erythrocytes, sorption capacity, Hemolysis.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА ПЕРЕГОРОДОК ГРЕЦКОГО ОРЕХА (*JUGLANS REGIA L.*)

Рамишвили Л.Р., Гордезиани М.В.,
Тавдишвили Е.И., Бединишвили Н.Т.,
Дзидзигури Д.В., Котрикадзе Н.Г.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, департамент биологии, Грузия

Одним из важнейших направлений в онкологии является применение растительных экстрактов, обусловленное комплексным воздействием растительных препаратов на организм.

Целью данного исследования явилось изучение действия цитотоксического препарата (циклофосфан) на функциональное состояние мембран эритроцитов (сорбционная способность и устойчивость к лизису) крови мышцей, а также на фоне интраперитонеальной инъекции циклофосфана оценить действие биоактивного препарата - водным экстрактом перегородок грецкого ореха *Juglans regia L.*

Интраперитонеальная инъекция циклофосфана у белых мышцей вызывала изменение сорбционной способности эритроцитов. По сравнению с контрольной группой вышеуказанный показатель был повышен на восьмой день действия циклофосфана, а при сочетанном действии циклофосфана и водного экстракта перегородок грецкого ореха сорбционная способность эритроцитов была более повышена.

На фоне инъекции циклофосфана также была повышена устойчивость эритроцитов к лизису. Установлена сходная динамика устойчивости эритроцитов к лизису при совместном действии циклофосфана и экстракта перегородок грецкого ореха.

Таким образом, установлено стимулирующее действие водного экстракта перегородок грецкого ореха на сорбционную способность и устойчивость эритроцитов к лизису при неспецифичном повреждении.

რეზიუმე

ბერძნული კაკლის (*Juglans regia L.*) უღლების ექსტრაქტის ზემოქმედების შესწავლა ერთროციტების ფუნქციურ მახასიათებლებზე

ლ. რამიშვილი, მ. გორდეზიანი, ე. თავდიშვილი, ნ. ბედინეიშვილი, დ. დიძიგური, ნ. კოტრიკაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა ციტოტოქსიკური ნაერთის, ციკლოფოსფანის ზემოქმედების შესწავლა ერთროციტების მემბრანის ფუნქციურ მახასიათებლებზე (სორბციისუნარიანობა, ლიზისმდგრადობა), ასევე, ბერძნული კაკლის (*Juglans regia L.*) უღლების წყლიანი ექსტრაქტის (ბიოაქტიური პრეპარატი) მოქმედების შეფასება ციკლოფოსფანის ინტრაპერიტონეული ინექციის ფონზე.

საკვლევ მასალად გამოყენებული იყო ინტაქტური და საცდელი თეთრი თავგების სისხლი. ერთროციტების მემბრანის სორბციისუნარიანობა და ლიზისმდგრადობა ისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით.

თეთრ თავგებში ციკლოფოსფანის ერთჯერადი ინტრაპერიტონეული ინექცია იწვევდა ერთროციტების სორბციისუნარიანობის ცვლილებას; საკონტროლო ჯგუფის მანვენებლთან შედარებით, აღნიშნული მახასიათებელი იზრდებოდა ციკლოფოსფანის ინექციიდან მე-8 დღეს. სორბციისუნარიანობა მეტად იზრდებოდა ციკლოფოსფანისა

და ბერძნული კაკლის უღლების ექსტრაქტის ერთდროული მოქმედების პირობებში. ციკლოფოსფანის ინიექციის შემდეგ, ასევე, მომატებული იყო ერთდროული მდგრადობა ლიზის მიმართ. აღნიშნული მახასიათებელი კიდევ უფრო მეტად იზრდებოდა ციკლოფოსფანისა და ბერძნული კაკლის უღლების ექსტრაქტის ერთდროული მოქმედებისას.

ამგვარად, დადგენილია უჯრედების არასპეციფიკური დაზიანების პირობებში ერთდროული სორბციისუნარიანობის და ლიზისისადმი მდგრადობის მახასიათებლებზე ბერძნული კაკლის წყლიანი ექსტრაქტის მასტიმულირებელი ეფექტები.

ACQUISITION AND CONSOLIDATION OF TWO-WAY ACTIVE AVOIDANCE IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS

Nachkebia N., Shavgulidze M., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Chijavadze E.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Lab Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Tbilisi, Georgia

Cognitive disorders, one of the significant changes accompanying Major depressive disease (MDD), may comprise learning difficulties as well as memory loss [9,15]. Despite the indication to the association of memory impairment with MDD, only some studies were addressed to the character of memory disturbances in animal models of depression and for this reason data existing for today are equivocal.

MDD is a heterogeneous disease characterized by the whole spectrum of changes, including cognitive disturbances, depressed mood, anhedonia, diminished appetite and libido and significant sleep disorders [4,6,8-10,15]. For the more comprehensive understanding the pathophysiology of depression it is very topical and important to carry out pre-clinical researches separately for the pathophysiological mechanisms of each symptoms of depression on the valid animal models of MDD. It is of great importance for both basic science and clinical medicine.

Therefore studying of memory disturbances in animals considering as a model for MDD is very topical and significant. For the researches of the character of cognitive disorders it is necessary to carry out experiments in those animal models where the depressive-like behavioral state is developed without the damage of nervous cells by the exogenous factors. Rats selected according to the profound differences in the immobilization responses in the Forced Swim Test (FST) that is also named as Porsolt's test [12] are considered as one of the most adequate model in this respect.

Therefore, present study was aimed to investigate whether the rats selected according to the differences in immobilization response in FST, that is high immobilization “depressive” and low immobilization “non-depressive” rats, are showing differences in the acquisition and consolidation of fear motivated two-way active avoidance in a shuttle box. The active avoidance task is a fear-motivated paradigm for the assessment of associative learning and memory. It is

designed to test the ability of the rodents to avoid/escape an aversive event by learning to perform a specific behavior in response to a stimulus cue.

Consequently understanding the character of disturbances in active avoidance associative learning and memory in basal conditions of animal models of depression is very topical for more intimate understanding the pathophysiology of MDD and appropriate searching the ways of its correction.

Material and methods. Experiments were carried out on the adult white wild rats (with the weight 200-250 g, n=20).

Forced swim test. Selection of rats according to the level of immobilization was made by means of FST [12]. FST apparatus represents a special camera filled by water and there is no way for animals to escape. Animals are subjected to two trials, during which they are forced to swim in the cylinder. The first trial lasts 15 minutes. Then, after 24-hours, a second trial is performed that lasts 5 minutes. The time that the animal spends in the first and second trials without making any movements, beyond those required to keep its head above water, is measured. This is the immobility time. Modern implementations of the test score swimming and climbing behaviors separately. Duration of immobility time is one of the most adequate indicators for depressive-like state in rats. Therefore according to the level of immobilization in FST rats were subdivided into two groups (n=10 in each group): high immobility “depressive” (experimental) and low immobility “non-depressive” (control).

Shuttle box for Two-way active avoidance. A shuttle box is an apparatus used in animal learning experiments. Shuttle box is divided by a hurdle into two equally sized compartments, over which a subject can jump to shuttle from one compartment to the other. Each compartment has the

independent grid floor. Foot shocks are delivered through the metal bars that form the floor of the box and the animal must move from one compartment to the other in order to avoid an aversive stimulus. The cage contains a general sound generator and light.

Two-way shuttle box avoidance procedure. The subject is placed in one of the two compartments. After 3 min has passed, a stimulus (a tone in our experiments) occurs. After the tone has been sounding for 10 seconds the shock is turned on and the subject begins to run in response to the shock. Eventually it shuttles over the hurdle into the other compartment, an act that has two immediate consequences: (1) the shock ends, and (2) the tone ends. After 40 sec the second learning trial starts and the tone again sounds, and 10 seconds later the shock again begins, producing more running and, eventually, a second shuttle, returning the subject to the first compartment. Daily learning session continued until rat's 10 consecutive correct responses (to shuttle into the other compartment in response to tone, without foot shock). Procedure was repeated during the second, third and fourth days, that is until rat's 10 consecutive correct responses from the beginning of daily learning session.

Notice that the subject can avoid shock by shuttling either way - from the left to the right compartment or vice versa. For this reason procedure is called "two-way active avoidance".

The measures recorded, number of trials needed for achievement of daily learning criteria, percentage of correct responses and response latency (latency to avoid or escape), serve as an index of learning and allow memory to be assessed.

Results were treated statistically by means of Student's t test. $*=p<0.05$ and $**=p<0.01$ were taken as the levels of significance.

Results and their discussion. In the present paper researches of the character of cognitive disorders were carried out in animal models where the depressive-like behavioral state was developed without the damage of nervous cells by the exogenous factors. For this aim rats were selected according to the profound differences in the immobilization responses in the FST the methodical approach widely used by different authors [2,5,7,12]. It was shown by us in other studies [7,14] that the main time in the FST camera is spent by one part of rats in swimming and searching for a way out of the cylinder. Rats swim and climb mainly during the first and second experimental trials and these behaviors take 64% of 15 min and 67% of 5 min for the first and second day sessions respectively. Duration of their immobilization time is very short - 36% of 15 min for the first day and 33% of 5 min for the second day sessions. Therefore, these rats constituted the low immobility "non-depressive" control group.

Another part of the rats are naturally prone to depressive state, which manifests itself in the fact that after inserting into the FST cylinder they surrender very soon and spend the most of their time in the water in the hanging state. Immobilization time for these rats is very high - 70% of 15 min for the first and 73% of 5 min for the second day sessions. Time spent in swimming and climbing is very short - 30% of 15 min for the first and 27% of 5 min for the second day sessions. Therefore, these rats constituted the high immobilization "depressive" group [7,14].

Therefore present study was aimed to investigate whether the rats selected according to the differences in immobilization response in FST, that is high immobilization "depressive" and low immobilization "non-depressive" rats, are showing differences in the acquisition and memory consolidation of two-way active avoidance in a shuttle box. The active avoidance task is a fear-motivated paradigm for the assessment of associative learning and memory based on electric current as a source of punishment. The active avoidance task is designed to test rodents ability to avoid/escape an aversive event by learning to perform a specific behavior in response to a stimulus cue. In this task the rat has to learn to predict the occurrence of an aversive event based on the presentation of a specific stimulus, in order to avoid the aversive event by actively moving to a different compartment.

Learning and memory of two-way active avoidance was assessed by us according following indices: number of trials needed for the achievement of learning criteria (10 consecutive correct responses) in each learning session; number of correct responses in each learning session. Data obtained during the first learning session will characterize the processes of information acquisition, while data obtained during the second and consecutive sessions will characterize the processes of consolidation.

Data presented on Fig.1 show that low immobilization "non-depressive" rats learn active avoidance task during two sessions. Number of trials needed for the achievement of learning criteria significantly diminishes for second learning sessions and diminution is retained during the third and fourth learning sessions. High immobility "depressive" rats also achieve learning criteria during the first session and manifest significant reduction in the number of trials needed for the achievement of learning criteria during second learning session (Fig. 1).

The question arose naturally - whether there can be any difference between these two groups in the acquisition and consolidation of two-way active avoidance task. In order to find out the answers to these questions we specially measure the number of correct responses during learning sessions. Comparison of data obtained in these two groups of rats have shown that high immobility "depressive" rats need significantly lesser number of trials for the achieve-

ment of learning criteria during the first learning session (Fig.2) that is acquisition of two-way active avoidance appears easier in “depressive” than in “non-depressive” rats. Comparison of data obtained during the second session reveal no statistically significant difference in the number of trials needed for the achievement of learning criteria, there was insignificant reduction of the number of trials in “depressive” rats (Fig.2).

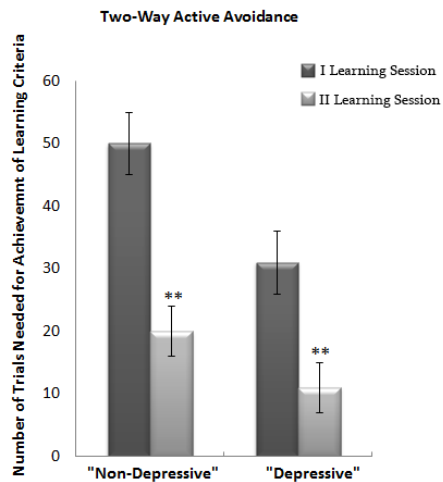


Fig. 1. Changes in the Number of trials needed for the achievement of learning criteria in two-way active avoidance task.

**= $p < 0.01$ was taken as the level of validity

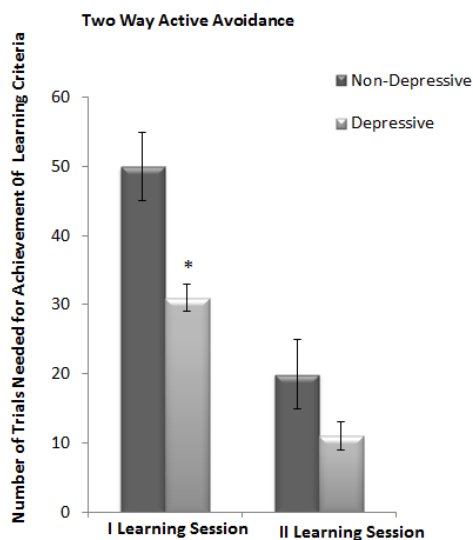


Fig. 2. Comparison of learning speeds of two-way avoidance task between low immobility “non-depressive” and high immobility “depressive” rats

* = $p < 0.05$

Measurement of the number of correct responses (to shuttle into the other compartment of active avoidance camera in response to tone, without foot shock) in learning sessions reveal that high immobility “depressive” rats make much

more correct responses in the first learning session in comparison with low immobility “non-depressive” ones (Fig.3). No significant differences were noted in the number of correct responses during the second learning session (Fig.3).

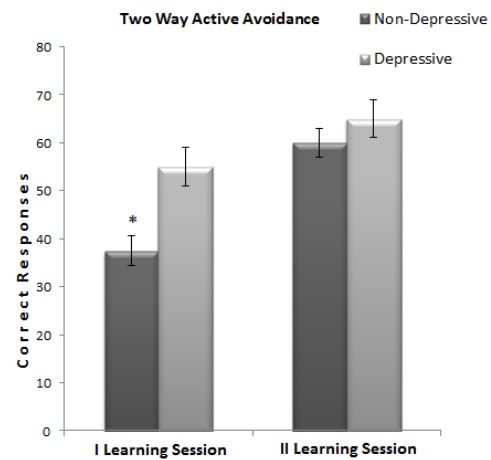


Fig. 3. Percentage of correct responses during the first and second sessions of two-way passive avoidance learning * = $p < 0.05$

Therefore on the bases of data presented on the fig.2 and fig.3 we can conclude that acquisition of two-way active avoidance reaction appears easier in “depressive” than in “non-depressive” rats while consolidation of information acquired in two-way active avoidance camera goes on with identical speed in high immobility “depressive” and low immobility “non-depressive” rats.

The studies published to date clearly indicate that fear motivated two-way active avoidance task is easily overcome by rats. Namely no sex differences in active avoidance conditioning were shown in special study devoted to this question [1,13]. Both sexes rapidly acquired avoidance behavior and an optimal level of avoidance response was observed on day 2. This level was maintained during the learning period indicating that acquisition and consolidation of active avoidance response have the equal rate in rats of both sexes.

Data obtained in our experiments are in agreement to the evidence from early experiments in control rats [1,13]. Namely the rate of learning and consolidation are not differing significantly between “non-depressive” rats selected by FST and rats that were not subjected to the FST. Therefore “non-depressive” rats have high level of ability to avoid/escape an aversive event by learning to perform a specific behavior in response to a stimulus cue.

It should be noted that changes in associative learning and memory are not widely studied in animal models of depression by using the task of active avoidance. We have shown for the first time that acquisition and consolidation of two-way active avoidance task is differently affected in high immobility “depressive” rats selected by FST. Namely processes of acquisition are facilitated in “depressive” rats in comparison

to “non-depressive” ones while consolidation of acquired information goes with similar rates in rats from both groups.

In contrast to our data it was shown before that high anxiety Wistar rats that are more inclined to the depressive state showed slower acquisition of avoidance learning and higher escape latency in the active avoidance task, as compared to low anxiety rats [3]. We think that it can be mainly produced by anxiety state in rats which is cardinally different from the “depressive” state in high immobility rats.

It was found that the Flinders Sensitive Line of rat, selectively bred for increased cholinergic function, performed poorly in a tone-cued two-way active avoidance task in comparison with the control Flinders Resistant Line of rat [11]. This fact is a bit difficult to explain given the important role of brain cholinergic system in the cognitive processes but it seems that super-sensitivity of brain cholinergic system, that is characteristic feature for Flinders Sensitive Line of rat, becomes hindering factor for the acquisition and consolidation of two-way active avoidance task in this type of animal models of depression. We have shown that high immobility “depressive” rats, that are not super-sensitive to the cholinergic agents in contrast to the rats of Flinders Sensitive Line, perform two-way active avoidance task as readily as low immobility “non-depressive” rats. In other words high immobility “depressive” rats are not exhibit deficit in associative learning and memory in contrast to the deficit of declarative memory manifested in the performance of one trial passive avoidance task on the chance level by high immobility “depressive” rats [7]. Therefore we can conclude that ability to avoid/escape an aversive event by learning to perform a specific behavior, in response to a stimulus cue, is retained at the high level in high immobility “depressive” rats selected by FST. Moreover acquisition of new information about an aversive stimulus is significantly facilitated in high immobility “depressive” rats. This would indicate that the high immobility “depressive” rats are not characterized by deficit of associative learning and memory in two-way active avoidance task.

REFERENCES

1. Brush F.R., Baron S., Froehlich J.C., Ison J.R., Pellegrino L.J., Phillips D.S., Sakellaris P.C., Williams V.N. Genetic differences in avoidance learning by *rattus norvegicus*: escape/avoidance responding, discrimination learning and open-field behavior. *J. Comp. Psychol.* 1985; 9: 60-73.
2. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modeling human depression and anxiety. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4: 775-790.
3. Ho Y.J., Eichendorff J., Schwarting R.K.W. Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behavioral Brain Research*, 2002; 136(1): 1-12.
4. Krishnan, V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.

5. Muigg P., Hoelzl U., Palfrader K., Neumann I., Wigger A. et al. Altered brain activation pattern associated with drug-induced attenuation of enhanced depression-like behavior in rats bred for high anxiety. *Biol. Psych.* 2007; 61: 782-796.
6. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dza-dzamia S., Maglakelidze N., Babilodze M., Chijavadze E. Development of animal model of depression by new approach intended to induce early postnatal malfunctioning of brain muscarinic cholinergic system leading to its lasting adult super-sensitivity. 7th World Congress of the World Sleep Federation (WSF), abstract Book, 2015; 310: 177-178.
7. Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N. Character of the changes in Fear Motivated Declarative Memory in the High Immobilization “Depressive” Rats. *Georgian Medical News* 2016; (259): 10.
8. Nam H., Clinton S.M., Jackson N.L., Kerman I.A. Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Front Behav Neurosci.* 2014; 109(8): 1-18.
9. Nestler E.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
10. Nestler E. J., Hyman S.E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 2010; 13: 1161-1169.
11. Overstreet D.H., Rezvani A. H., Janowsky D. S. Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Physiol Behav* 1990; 47(4): 787-788.
12. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977; 229: 327-336.
13. Rubio S., Miranda R., Cuesta M., Begega A., Santín L.J., Arias J.L. Active Avoidance Conditioning in Rats: Absence of Sex Difference and Estrous Effect. *Psicothema*, 1999; 3(11): 655-661.
14. Shavgulidze M., Chkhartishvili E., Babilodze M., Rogava N., Nachkebia N. Changes of Exploratory, Locomotor and Motivational-Emotional Behavior in the High Immobilization “Depressive” Rats. *Proceedings Georgian Nat. Acad. Sci.* 2016; 10(3): 119-125.
15. Wegener G., Mathe A. A., Neumann I. D. Selectively Bred Rodents as Models of Depression and Anxiety. *Curr Topics in Behavioral Neuroscience* 2012; 12: 139-187.

SUMMARY

ACQUISITION AND CONSOLIDATION OF TWO-WAY ACTIVE AVOIDANCE IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS

Nachkebia N., Shavgulidze M., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Chijavadze E.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Lab Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Tbilisi, Georgia

Present study investigated possible changes in acquisition and consolidation of associative memory in high immobilization “depressive” and low immobilization

“non-depressive” rats. Question is very topical because understanding the character of learning and memory disturbances, one of symptoms of major depressive disease, is very significant for more intimate definition of the pathophysiology of major depressive disorder and appropriate searching the ways of its correction.

Selection of rats according to the level of immobilization was made by means of forced swim test. Learning and memory disturbances were studied using two-way active avoidance test that is fear motivated multi trial associative memory task.

It was shown that ability to avoid/escape an aversive event by learning to perform a specific behavior, in response to a stimulus cue, is retained at the high level in high immobility “depressive” rats, selected by forced swim test. Acquisition of new information about an aversive stimulus is significantly facilitated and processes of consolidation are realized without any impairment. Thus, acquisition and consolidation of associative learning and memory is not impaired in high immobility “depressive” rats in two-way active avoidance task.

Keywords: depressive disease, cognitive disorders, two-way active avoidance, associative memory, immobilization response in Forced Swim Test, animal models of depression.

РЕЗЮМЕ

ПРИОБРЕТЕНИЕ И КОНСОЛИДАЦИЯ ДВУХ-СТОРОННЕГО АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У “ДЕПРЕССИВНЫХ” КРЫС С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ИММОБИЛИЗАЦИИ

Начкебия Н.Г., Шавгулидзе М.А., Мchedлидзе О.М., Чхартишвили Е.В., Чиджавадзе Э.О.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, лаборатория нейробиологии цикла бодрствование-сон, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение возможных изменений в приобретении и консолидации ассоциативной памяти у “недепрессивных” крыс с низким уровнем иммобилизации и у “депрессивных крыс” с высоким уровнем иммобилизации.

Вопрос весьма актуален, так как понимание характера нарушений обучения и памяти - симптомов депрессивного заболевания, является значительным для окончательного выяснения патофизиологии депрессивного заболевания и поиска путей его коррекции. Селекция крыс по уровню иммобилизации производилась с применением теста принудительного плавания. Нарушения обучения и памяти изучались в тесте двухстороннего активного избегания, представляющего собой задачу многопробной ассоциативной памяти, мотивированной страхом.

Показано, что способность избегать авersive событие путем обучения выполнению определенного поведения в ответ на условный стимул сохраняется на высоком уровне у “депрессивных” крыс с высоким уровнем неподвижности. Приобретение новой информации об авersive раздражителе значительно облегчается и процессы консолидации сохранены. Таким образом, приобретение и консолидация ассоциативного обучения и памяти у “депрессивных” крыс с высоким уровнем неподвижности не претерпевает нарушения при выполнении задачи двухстороннего активного избегания.

რეზიუმე

ორმხრივი აქტიური განრიდების შექმნა და კონსოლიდაცია მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიულ” ვირთაგვებში

ნ. ნაჭყებია, მ. შავგულიძე, ო. მჭედლიძე, ე. ჩხარტიშვილი, ე. ჩიჯავაძე

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ძილ-ღვიძილის ციკლის ნეირობიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა ასოციაციური მეხსიერების შექმნისა და კონსოლიდაციის შესახებ ცვლილებების შესწავლა მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიულ” ვირთაგვებში. საკითხი აქტუალურია დეპრესიული დაავადების პათოფიზიოლოგიის საფუძვლიანი გარკვევის და მისი კორექციის გზების მიზანმიმართული ძიებისთვის.

იმობილიზაციის დონის მიხედვით ვირთაგვების გადარჩევა ხდებოდა იძულებითი ცურვის ტესტის გამოყენებით. დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევები შეისწავლებოდა ორმხრივი აქტიური განრიდების ტესტის გამოყენებით, რომელიც შიშით მოტივირებული მრავალსინჯიანი ასოციაციური მეხსიერების ერთ-ერთ ამოცანას წარმოადგენს.

ნაჩვენებია, რომ დეპრესიულ ვირთაგვებში მაღალ დონეზე შენარჩუნებული ავერსიული მოვლენისგან აქტიური განრიდების უნარი, რაც პირობითი სიგნალის საპასუხოდ სპეციფიკური ქცევის შესრულების დასწავლით ხდება. ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ “დეპრესიულ” ვირთაგვებში კონსოლიდაციის პროცესები ყოველგვარი გაუარესების გარეშე არის შენარჩუნებული. მეტიც, ახალი ინფორმაციის შექმნა ავერსიული გამღიზიანებლის შესახებ მნიშვნელოვნად გაადვილებულია. ამრიგად, ასოციაციური დასწავლისა და მეხსიერების შექმნა და კონსოლიდაცია მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიულ” ვირთაგვებში ორმხრივი აქტიური განრიდების ამოცანაში არ არის გაუარესებული.

THE ROLE OF T REGULATORY AND TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS (REVIEW)

Kikodze N., Pantsulaia I., Chikovani T.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease. Chronic inflammation of synovial tissue destroys articular cartilage and the bone of the patients. 5% of patients suffer from extra-articular manifestation of RA, as a result heart, lungs etc are affected. Un-controlled chronic process leads to high morbidity and mortality of RA patients [1-3].

Etiology of rheumatoid arthritis remains unclear. Hormonal, genetic, immune and environmental factors contribute to the development of the disease. HLA-DRB1 gene is the major genetic susceptibility locus for rheumatoid arthritis [4,7]. Other RA-associate loci are described as well. For example genes of pro- and anti-inflammatory cytokines that influence on the development and the course of RA. The certain mutation in IL-1b, TNF-a, IL-6, IL-10, IL-12 and IL-23 genes can be prognostic markers for the development of RA [4]. They are associated with enzyme activity in the synovial fluid, which causes cartilage and bone degradation. Environmental factors, such as smoking and infection, may also influence the development, rate of progression and severity of RA [5,6]. The incidence of RA is high approximately three times and more in women than men [7-9].

The breaking of self-tolerance due to the coincidence of the above-mentioned factors causes the production of autoantibodies. Among them are: rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated protein antibodies (anti-CCP). Those are the most important serological markers for detection of established RA. The RF antibody is present in about 75% of RA patients, but its specificity is limited since RF is also found in 5% of healthy individuals and in patients with any inflammatory condition – e.g., Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disorder. In established or advanced RA specificity of RF is increased up to 94% and it is often lost following therapy [10-12].

At the initial phases of RA development synovial proteins become citrullinated. The patients with RA produce antibodies to citrullinated (synovial) proteins. Specificity of anti-CCP antibodies is 98%. Their sensitivity is 68%. It can be used for diagnosis of RA at a very early phase of the disease [10-12].

Rheumatoid arthritis begins with activation of dendritic cells by exogenous and autologous antigens. Antigen-presenting cells - dendritic cells cause priming of autoreactive T-cells by RA-related antigens presented via disease-associated HLA-DR [13,14]. Later autoantigens can be presented by activated macrophages and B-cells as well. Activated

T-cells infiltrate synovial membranes. They begin production of proliferation factor IL-2 and cytokine interferon- γ (IFN- γ). Damage of the joint is started by the proliferation of fibroblast-like synoviocytes. IFN- γ -activated monocyte-macrophages secrete cytokines IL-1, IL-6, TNF- α , that are responsible for sustained inflammation. More and more lymphocytes and macrophages become accumulated in the joints. Secondary follicles are formed in the joints and the lymph nodes, where T-B cell cooperation takes place, which is followed by the synthesis of autoantibodies, e.g. RF and anti-CCP antibodies. Immune complexes that are formed with autoantigens, activate macrophages via complement or Fc-receptor. This enhances IL-1, IL-6, TNF- α secretion and deepens inflammation. Immune complexes activate neutrophils and cause their influx into the inflamed joint [15-17]. They release enzymes and reactive oxygen intermediates which damage articular structures. The number of synoviocytes increases in synovial membranes, activated by pro-inflammatory cytokines they secrete prostaglandins and matrix metalloproteinase (MMP), like neutrophils, and contribute to destruction bones and cartilage of joint [18,19].

Recent findings indicate that IL-12/IFN- γ axis, which ensures Th1 differentiation pathway is not as important component in RA pathogenesis as IL-17/IL-23 axis, which is responsible for Th17 cell activity [20,21]. Th17 cells are considered as the main effector cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Currently, several studies were carried out to evaluate level of IL-17 and the frequency of Th17 in the peripheral blood and the synovial fluid of patients. Most studies observed higher concentration of this cytokine and the elevated frequency of Th17 cells in the serum and in the synovial fluid of RA patients compared to healthy controls or OA patients [22-26]. There are very few papers reporting reduced or equal level of Th17 and IL-17 at early stages of RA development [27,28]. Shen et al. [29] reported that despite of increased number of Th17 cells in the peripheral blood (PB) of patients, IL-17 level in the serum remained the same. Yamada et al. [30] did not find any differences in Th17 cells number in PB compare to healthy controls, but they were less in synovial fluid (SF) than in PB. Such discrepancies can be explained by the selection of patients. Generally, in the long-standing RA circulating Th17 cells in PB are increased compare to healthy donors. There are contradictory results regarding early RA. Scientists who studied RA patients with different activity of disease reported that RA patients with low activity disease exhibit higher levels of serum Th17 cytokines - IL-17A and IL-23 than those of healthy controls but lower than those of moderate and active RA patients.

Positive correlation between the frequencies of circulating Th17 cells, serum levels of IL-17A and IL-23 and disease activity is found [31,32].

Th17 cytokines: IL-17, IL-21, IL-22 interact with many types of cells: monocytes, macrophages, fibroblasts, chondrocytes and osteoblasts by binding their receptor [33], which cause production of cytokines: IL-1 β , IL-6, IL-23, TNF- α , different chemokines and enzymes that deepens inflammation and articular destruction processes. It is shown that IL-17A along with other factors is main contributor to cartilage degradation, synovial neoangiogenesis and pannus growth [34-36].

IL-17A stimulates the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in synoviocytes and mediates the induction of more IL-17, IL-6 and IL-8 playing a role in the ongoing inflammatory process in the synovial membranes. IL-17A induces production of IL-23 by synovial fibroblast and macrophages. IL-23 by itself stabilizes Th17 phenotype [37]. Th17, stimulated by the IL-23, causes osteoclastogenesis inducing RANKL in osteoblasts. RANKL does not just contribute to osteoclastogenesis, but also stimulates synovial fibroblasts and other cells to produce IL-6, IL-8 and PGE2. The second independent pathway of osteoclast formation by IL-23 and IL-17A is their direct acting on myeloid precursors inducing receptor activator of NF-kappa B expression (RANK) [38,40,41]. Moreover Th17 cells stimulate the activity of matrix metalloproteinase, matrix catabolism [38,42,43]. But further investigation of the role of IL-23 and IL-17 at different stages in the development and progression of RA is needed.

Thus, in the pathogenesis of rheumatoid arthritis Th17 pathway of Th differentiation provides a positive feedback mechanism which perpetuates synovial inflammation and articular damage.

Mechanisms, that prevent autoreactive T cell response against autoantigens or suppress aberrant or excessive immune response, involve its regulation by certain population of suppressor cells - T regulatory cells (Tregs) [44,45]. They comprise 5-10% of PB mononuclear cells [46]. There are different subsets of Tregs: Tr1, Th3, CD8+CD28^{-/-}, Qa1-restricted T cells, etc., but their role in the maintenance of self-tolerance is not well defined. Suppression of autoreactive T cells is mediated either via cell-cell interaction or secretion cytokines IL-10, TGF-b, IL-4. CD4⁺ T helpers that express CD25^{high} and transcriptional factor FoxP3 are the well-studied Tregs in autoimmunity. They can be divided in two subgroups: natural Treg cells, produced in the thymus in the early phases of life, and inducible Treg cells that differentiate from naive conventional T cells in the periphery throughout the entire life [47,48]. In the most patients with RA, frequency of CD4+CD25+FoxP3+ cells in PB is reduced compare to healthy donors [32,49-51], while some studies report that percentage of Tregs is equal to

healthy donors [52,53]. It can be explained by the fact that not in all cases expression of transcriptional factor FoxP3 was detected for characterization of Tregs (CD4+CD25^{high}+ cells were considered as Tregs). Gaafar T. et.al. [31] showed decreased frequency of Treg cells (CD4+CD25+Foxp3+) of highly active RA patients compare to healthy controls, while there was no obvious difference between RA patients with low and moderate activity and healthy controls. Most authors report that the frequency of Tregs in synovial fluid of patients was higher than in PB of patients with RA and suppression activity of Tregs present in PB and SF of patients [52,54]. Reduced Tregs in serum can be explained by their recruitment to the site of inflammation resulting in a relative reduction of PB Tregs [22,49-51,55]. Elevated frequency of Tregs in RA joint somehow compensates inflammation, but cytokine environment in the inflamed joint reduces Tregs functional activity.

Researches, where the frequencies of Th17 and Treg cells are studied in the same patients reported that low activity RA group exhibited higher Th17/Treg ratio than that of healthy controls. Moreover, there was a sharp elevation of Th17/Treg ratio in moderately and highly active RA patients in comparison with those of low activity group and healthy controls [31,32]. Th17/Treg ratios were positively correlated with serum concentrations of IL17A of highly active RA patients. These data indicate that the serum environment characterized by increased Th17-related cytokines may contribute to the imbalance of circulating Th17/Treg in active RA patients [31]. It can be suggested that Th17/Treg ratio can determine course of RA in patients.

CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells are the major source of TGF-b1 in the immune system. The study of TGF- β 1 on T-cell responses in animal models of rheumatoid arthritis has shown controversial results as an inhibitor or promoter of the inflammatory response. It is known that TGF-b1 is potent modulator of immune response. TGF- β milieu polarize CD4⁺ T cells into Tregs, but TGF- β seems to be necessary for Th17 generation as well [56]. In the presence of IL-6, TGF- β contributes to the development of a Th17 response [51,55], which can promote inflammation by inducing the production of pro-inflammatory mediators, including cytokines, chemokines and other mediators of bone and cartilage destruction such as for example, metalloproteinase.

Sakuma et al. [57] reported that TGF- β stimulation caused dose-dependent proliferation of RA synovial fibroblasts. These results were in line with the findings by Wahl et al. [58] using neutralizing antibody against TGF- β , thus suggesting that endogenous TGF- β has a pro-arthritis effect. Presumably, effect of TGF- β highly depends on pro-inflammatory microenvironment established in RA patients joint and nodes.

In rheumatoid patients the serum level of TGF-b1 is in-

creased twice in comparison with controls, but IL-17 is increased 5-fold and more as compare to controls [32]. The result is significant TGF- β /IL-17 ratio drop in RA patients with mild and moderate activity of disease compare to healthy controls and further drop among RA patients with high activity of disease. There are controversial findings regarding correlations between TGF- β 1 levels, Tregs number and function and radiologically defined joint damage in RA patients [32,59]. Further investigations are needed to clarify their role in the development and course of rheumatoid arthritis.

Thus, It has been suggested that imbalance between Th17 and Treg cells in RA may play a initiative role in RA pathogenesis because predominant Th17 cells can provoke strong pro-inflammatory response by producing IL-17 and impaired Tregs, partly due to the cytokine microenvironment, cannot regulate autoreactive immune response.

Biological therapy options for rheumatoid arthritis

The main aim of RA management is to prevent joint damage and disability by achieving remission. Current guidelines recommend therapy with early aggressive treatment with disease-modifying anti-rheumatoid drugs (DMARD), typically methotrexate. But in case of established disease DMARD fail to stop progression of RA [60]. Biologicals are a relatively new class of treatments that specifically target immune cells and their mediators [61].

Tumor necrosis factor α (TNF- α) blockers (i.e. adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, and certolizumab pegol), agents targeting the interleukin (IL)-6 receptor (tocilizumab), IL-1 receptor (anakinra), cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA)-4-mediated costimulation (abatacept), and B-cell depletion therapy (rituximab) are approved for use in RA [61,62].

It has been mentioned above, that in the inflamed arthritic joint, IL-17 activates resident cells like synovial fibroblasts and chondrocytes, and recruits pro-inflammatory immune cells thereby contributing to joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. Therefore, IL-17 is been studying as target for RA treatment for few last years. In 2016 secukinumab (monoclonal antibody against IL-17) was approved for psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) by FDA. Various phase III studies on secukinumab in RA are still in progress [63,64].

It is supposed that depletion of Th17 cells by monoclonal antibodies cannot be considered as treatment option as in the rheumatoid joint significant amount of IL-17 is produced by activated synovial cells along with Th17 cells.

Targeting TGF- β for the treatment of rheumatoid arthritis has not given promising results yet. In collagen induced

arthritis (CIA), treatment with TGF- β antagonist - p17, which previously has blocked activity of TGF- β *in vivo* [66-68] does not prevent or modify the severity of the disease, neither during the induction phase nor in the established arthritis. Local or systemic injection of neutralizing antibodies to TGF- β has shown increased severity of arthritis [65-67]. These data indicate a non-relevant role for TGF- β in this model that might be explained by controversial effects of TGF- β on components of the immune system and the stromal environment.

Important modality for the therapy of rheumatoid arthritis is restoration balance between Tregs and autoreactive Th17 cells. Novel treatment with promising results is targeting pleiotropic cytokine IL-6, which is responsible for the skew of differentiation toward pathogenic Th17 cells [37]. Blocking IL-6 or its receptor (by tocilizumab) polarize CD4 T cells into Tregs in the microenvironment of TGF- β .

Other type of immunotherapy, which alters the number of Tregs is expansion of self antigen-specific natural Treg cells *ex vivo*, by *in vitro* antigenic stimulation, and subsequent transfer them back into the host [68,69].

Currently, to control IL-17 and modulate Treg activity is a major focus of study in RA in order to design new and improved therapies to limit inflammation and re-establish self-tolerance.

REFERENCES

1. Goronzy JJ, Weyand CM T cell homeostasis and autoreactivity in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001; 3:112-132.
2. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3583-7.
3. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:469-80.
4. Plenge RM. Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11:351-6.
5. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:49-54.
6. Getts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol* 2010; 160:15-21.
7. Choy E Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis *Rheumatology* 2012;51:v3-v11 doi:10.1093/rheumatology/kes113.
8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205-19.

9. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6):429–42.
10. Ahmed U., Anwar A., Savage RS et al. Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health *Scientific reports* 2015; 5: 9259, DOI: 10.1038/srep09259.
11. van Boekel M., Vossenaar E., van den Hoogen F., van Venrooij W. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value *Arthritis Res.* 2002; 4(2):87–93.
12. Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In *Manual of Biological Markers of Disease* Edited by van Venrooij WJ & Maini RN Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1996; 1–18.
13. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2:473–88.
14. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370:1861–74.
15. Lally F, Smith E, Filer A et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3460–9.
16. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:429–42.
17. Chakravarti A, Rusu D, Flamand N, Borgeat P, Poubelle PE. (2009). Reprogramming of a subpopulation of human blood neutrophils by prolonged exposure to cytokines. *Labolatory Investigation.* 2009; 89(10): 1084–1099.
18. Gajewski M., Rzdokiewicz P and Maslinski S. The Role of Neutrophils in Rheumatoid Arthritis – Experiments In Vitro: A Change of Conception? *Rheumatoid Arthritis – Etiology, Consequences and Co-Morbidities* 2012; 59–72.
19. Fillipin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. (2008) Redox signaling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology* 2008; vol. 152(3):415–22.
20. AlFadhli S. The interleukin-23/interleukin-17 axis and the role of Treg/Th17 cells in rheumatoid arthritis and joint destruction. *OA Arthritis* 2013; 1:1–5.
21. Kugyelka R., Kohl Z., Olsz K. et al. Enigma of IL-17 and Th17 Cells in Rheumatoid Arthritis and in Autoimmune Animal Models of Arthritis Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* 2016; Article ID 6145810, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6145810>.
22. Guggino G., Giardina A., Ferrante A. et al., “The in vitro addition of methotrexate and/or methylprednisolone determines peripheral reduction in Th17 and expansion of conventional Treg and of IL-10 producing Th17 lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis,” *Rheumatology International* 2015; 35(1):171–175.
23. Shen H., Xia L., Lu J. and Xiao W. Infliximab reduces the frequency of interleukin 17-producing cells and the amounts of interleukin 17 in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Investigative Medicine* 2010; 58(7):905–908.
24. Kim S.-J., Chen Z., Chamberlain N. et al., Angiogenesis in rheumatoid arthritis is fostered directly by toll-like receptor 5 ligation and indirectly through interleukin-17 induction. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65(8): 2024–2036.
25. Van Hamburg J., Corneth O., Paulissen S. et al. IL-17/Th17 mediated synovial inflammation is IL-22 independent. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72(10): 1700–1707.
26. Miao J., Zhang K., Lv M. et al. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2014; 43(3): 194–201.
27. Arroyo-Villa I., Bautista-Caro M.-B., Balsa A. et al. Frequency of Th17 CD4+ T cells in early rheumatoid arthritis: a marker of anti-CCP seropositivity. *PLoS ONE* 2012; 7(8): Article ID e42189.
28. Faza A., Ben Abdelghani K., Abdeladhim M. et al. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(6): 550–551.
29. Shen H., Goodall J. and Gaston J. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; vol. 60, no. 6:1647–1656.
30. Yamada H., Nakashima Y., Okazaki K. et al., “Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis,” *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; vol. 67, no. 9:1299–1304.
31. Gaafar T., Farid R., Raafat H. et al. The TH17/Treg Imbalance in Rheumatoid Arthritis and Relation to Disease Activity. *J Clin Cell Immunol* 2015; 6: 381.
32. Dina S. Al-Zifzaf, Samah A. El Bakry, Rasha Mamdouh et al. FoxP3+T regulatory cells in Rheumatoid arthritis and the imbalance of the Treg/TH17 cytokine axis *The Egyptian Rheumatologist* 2015; 37:7–15.
33. Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM 2nd, Pope RM TH-17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R93.
34. Koshy PJ, Henderson N., Logan C. et al. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:704–713.
35. Chabaud M., Lubberts E., Joosten L. et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3: 168–177.
36. Moran EM, Mullan R., McCormick J., Connolly M., Sullivan O., Fitzgerald O. et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor- α , Oncostatin M and response to biologic therapies. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R113.
37. Paradowska-Gorycka A., Haladyj E. Th17-Cells in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Autoimmune Disord Ther* 2015; 1:101.
38. Pacifici R. The Role of IL-17 and TH17 Cells in the Bone Catabolic Activity of PTH *Front Immunol.* 2016; 7: 57.
39. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17

- in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R126.
40. Nakae S., Nambu A., Sudo K., Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171: 6173-6177.
41. Kotake S., Udagawa N., Takahashi N., Matsuzaki K., Itoh K., et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103: 1345-1352.
42. Pollinger B., Junt T., Metzler B. et al., Th17 cells, not IL-17+ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans, *The Journal of Immunology* 2011; 186(4):2602–2612.
43. Miossec P. and Kolls J. K., Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation, *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11(10):763–776.
44. Goronzy JJ, Weyand CM T cell homeostasis and autoreactivity in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001; 3:112-132.
45. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 2013; 38: 414-423.
46. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self, *Nature Immunology* 2005; 6 (4):345–352.
47. Takizawa, Y. et al. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann. Rheumatic Dis.* 2006; 65: 1013–1020.
48. Bizzaro N., Tonutti E., Tozzoli R., Villalta D. Analytical and Diagnostic Characteristics of 1, 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clin. Chem.* 2007; 53:1527–1533.
49. Kawashiri S.-Y., Kawakami A., Okada A. et al., CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2011; 38(12): 2517–2521,
50. Niu Q., Cai B., Huang Z.-C., Wang L.-I., and Shi Y.-Y. Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2012; 32(9):2731–2736.
51. Samson M., Audia S., Janikashvili N. et al. Brief report:inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2012; 64(8):2499–2503.
52. Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S. et al. CD4+CD25+ / highCD127low/- regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints—analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Research and Therapy* 2014; 16(2): article R97.
53. Ji L., Geng Y., Zhou W., and Zhang Z. A study on relationship among apoptosis rates, number of peripheral T cell subtypes and disease activity in rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013.
54. Dejaco C., Duftner C., Klauser A., and Schirmer M. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology International* 2010; 30(3):297–303.
55. Lina C., Conghua W., Nan L., and Ping Z., Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Immunology* 2011; 31(4):596–605.
56. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:531–562.
57. Sakuma M., Hatsushika K., Koyama K., et al. TGF- β type I receptor kinase inhibitor down-regulates rheumatoid synoviocytes and prevents the arthritis induced by type II collagen antibody. *International Immunology* 2006; 19(2): 117–126.
58. Wahl S., Allen J., Costa G., Wong H. and Dasch J. Reversal of acute and chronic synovial inflammation by anti-transforming growth factor- β . *J. Exp. Med.* 1993; 177-225.
59. Mieliauskaite D., Venalis P., Dumalakiene I., Venalis A., Distler J. Relationship between serum levels of TGF- β 1 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjogren’s syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2009; 42(4):356–8.
60. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
61. Takeuchi T. Revolutionary Change in Rheumatoid Arthritis Management with Biological Therapy. *Keio J Med.* 2011; 60(3):75-81.
62. Proceedings of the 8th Global Arthritis Research Network (GARN) Meeting and 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Arthritis Research & Therapy 2012; 14(Suppl 1).
63. Koenders M., van den Berg W. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Design Development and Therapy* 2016;2069-2080.
64. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013; 5(3):141–152.
65. Gonzalo-Gil E., Criado G., Santiago B., Dotor J., Pablos J. and Galindo M. Transforming growth factor (TGF)- β signalling is increased in rheumatoid synovium but TGF- β blockade does not modify experimental arthritis. *Clinical and experimental Immunology* 2014.
66. Loureiro J., Aguilera A., Selgas R. et al. Blocking TGF- β 1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1682–95.
67. Zarranz-Ventura J., Fernandez-Robredo P., Recalde S. et al. Transforming growth factor-beta inhibition reduces progression of early choroidal neovascularization lesions in rats: p17 and p144 peptides. *PLoS ONE* 2013; 8:e65434.
68. Alunno A., Manetti M., Caterbi S., Ibba-Manneschi L., Bistoni O. et al. Altered Immunoregulation in Rheumatoid Arthritis: The Role of Regulatory T Cells and Proinflammatory Th17 Cells and Therapeutic Implications. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* volume 2015; Article ID 751793, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/751793>.

69. Gregori S., Passerini L. and Roncarolo M.-G. Clinical outlook for T-1 and FoxP3 T regulatory cell-based therapy. *Frontiers in Immunology* 2015; 6: article 593.

SUMMARY

THE ROLE OF T REGULATORY AND TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS (REVIEW)

Kikodze N., Pantsulaia I., Chikovani T.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

Chronic inflammation of joints of autoimmune origin - rheumatoid arthritis - develops due to deplorable coincidence of genetic, immune and environmental factors. Th17 cells are considered as the main effector cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Analysis of many reports clarify positive correlation between the frequencies of circulating Th17 cells, serum levels of IL-17A and IL-23, synovial IL-17 and disease activity. Autoreactive Th clone response is regulated by the certain population of suppressor cells - T regulatory cells (Tregs). Contradictory results have been reported concerning Treg cell proportion in RA peripheral blood, but there is a general agreement on Treg cell enrichment in RA synovial fluid, that somehow compensates inflammation, but cytokine environment in the inflamed joint reduces functional activity of Tregs. Imbalance between Th17 and Treg cells may play a initiative role in RA pathogenesis because predominant Th17 cells can provoke vigorous pro-inflammatory response by producing IL-17 and impaired Tregs, partly due to the cytokine microenvironment, cannot regulate autoreactive immune response.

Currently, a major focus of study in RA is to control IL-17 and modulate Treg activity in order to design new and improved therapies to limit inflammation and re-establish self-tolerance.

Keywords: rheumatoid arthritis, T regulatory cells, IL-17, Th17.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ И Th17 КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР)

Кикодзе Н.О., Панцулаиа И.Дж., Чиковани Т.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии, Грузия

Хроническое воспаление суставов аутоиммунного происхождения – ревматоидный артрит – развивается

в результате совпадения генетических, внешних и иммунных факторов. Th17 клетки являются основными эффекторными клетками в патогенезе ревматоидного артрита. Наблюдается позитивная корреляция между количеством циркулирующих Th17 клеток, концентрацией ИЛ-17А и ИЛ-23 в плазме, уровнем синовиальной ИЛ-17 и активностью болезни. Аутореактивный хелперный ответ регулируется супрессорами - Т-регуляторными клетками (Treg). Изучение показателей Treg в периферической крови выявило противоречивые результаты, однако исследователи сходятся во мнении, что при ревматоидном артрите происходит обогащение синовиальной жидкости пациентов Treg клетками, что компенсирует воспаление, однако цитокиновое микроокружение в воспаленном суставе подавляет функциональную активность Treg клеток. Дисбаланс между Th17 и Treg клетками, по всей вероятности, играет иницирующую роль в патогенезе ревматоидного артрита, так как доминантные Th17 клетки индуцируют сильный воспалительный ответ с помощью ИЛ-17, а ослабленные Treg клетки, ввиду цитокинового микроокружения, не способны регулировать аутореактивный иммунный ответ.

Контроль ИЛ-17 и модуляция активности Treg клеток являются главным фокусом в изучении ревматоидного артрита для дизайна новой и улучшенной терапии с целью ограничения воспаления и восстановления аутоотолерантности.

რეზიუმე

Т-მარეგულირებელი და Th17- უჯრედების როლი რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში (მიმოხილვა)

ნ. კიკოდე, ი. ფანცულაია, თ. ჩიქვანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

რევმატოიდული ართრიტი - სახსრების აუტოიმუნური ქრონიკული ანთეზა ვითარდება გენეტიკური, იმუნური და გარემო ფაქტორების სავალალო თანხვედრის შედეგად. რევმატოიდული ართრიტის რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში მთავარ ეფექტორულ უჯრედებად Th17-უჯრედები მიიჩნევა. კვლევების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ დაავადების აქტიურობა დადებით კორელაციაშია მოცირკულირე Th17-უჯრედების სისწორეს, შრატში IL-17-სა და IL-23-ის დონესა და სინოვიურ სითხეში IL-17-ის შემცველობასთან. აუტორეაქტიული ჰელპერების პასუხი სუბრესორული T-მარეგულირებელი უჯრედების მიერ რეგულირდება. რევმატოიდული ართრიტის დროს პერიფერიულ სისხლში ამ უჯრედების შემცველო-

ბის შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები არსებობს. ზოგადად, თანხმდებიან, რომ ამ უჯრედებით სინოვიური სითხის გამდიდრება ხდება, რაც გარკვეულად აკომპლესირებს ანთებას, თუმცა, ანთებით სახსარში არსებული ციტოკინური მიკროგარემო მათ ფუნქციურ აქტივობას აქვეითებს.

სავარაუდოდ, რეგმატოიდული ართრიტის განვითარების ინიცირებას Th17- და Treg- უჯრედებს შორის არსებული დისბალანსი განაპირობებს: Th17 უჯრედების დომინანტურობა IL-17-ის საშუა-

ალებით ძლიერი ანთებითი პასუხის გენერაციას უზრუნველყოფს, უნარო Treg-ები კი, ნაწილობრივ ციტოკინური მიკროგარემოს გამო, ვერ არეგულირებენ აუტორეაქტიულ იმუნურ პასუხს.

ამჟამად რეგმატოიდული ართრიტის კვლევაში მთავარი აქცენტი IL-17-ის კონტროლსა და Treg-ის აქტიურობის მოდულაციაზე კეთდება, რომლის მიზანია ახალი, გაუმჯობესებული თერაპიული საშუალებების შემუშავება ანთების შეზღუდვისა და აუტოტოლერანტობის აღსადგენად.

PECULIARITIES OF CATENIN ACTIVITY IN THE EMBRYONAL TESTICULAR CARCINOMA

Potapov S., Sidorenko R., Galata D., Stratiy N., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Testicular germ cell tumors (TGCT) comprise the most common group of solid malignancies in male population of 15 to 35 years old [2]. These tumors account for approximately 95% of all testes cancers [4]. Histologically TGCT grouped as seminomas, nonseminomas, and spermatocytic seminomas. Simultaneously about 44% of all TGCT are nonseminomas, which include embryonal carcinomas (EC), teratomas, choriocarcinoma, yolk sak tumors, and mixed germ cell tumors, with a median age at diagnosis between 25 and 29 years old [20]. There are data about disturbance of pluripotent development program in embryonic germ cells as cause of TGCT [15]. Cellular totipotency could realize in appearance of embryonal cancerous under influence of harmful factor due to trophoblastic or (and) somatic differentiation. That point of view is based on common combination of embryonal carcinoma with teratoma or choriocarcinoma and often such elements in metastasis of embryonal carcinoma [21].

Last decade is characterized by search of prognostic signs for carcinoma of different localization [10,16,18,22]. Comparison of different tumours such as breast, thyroid, colon, and lung [10,16-18,22], the current clinical management of urological malignancies is lagging behind in terms of utilisation of clinically robust molecular tests that can identify patients that are more likely to respond to a given targeted agent, or even those in need of a more aggressive treatment approach based on well-validated molecular prognosticators [13]. Several promising biomarkers for detection, prognosis, and targeted therapeutics are now under evaluation [13]. Understanding of the molecular events leading to the development and progression of genitourologic malignancies, new markers of detection,

prognostication, and therapy prediction can be exploited in the management of these prevalent tumors [14].

One of candidate biomarkers for such oncological investigation is cadherin-catenin complex which is recent object of study for determination of intercellular adhesion ability [5]. Cadherins represent a transmembrane proteins that regulate calcium-dependent intercellular adhesion by intracellular proteins - catenins – which are associated with the cytoskeleton. Dysfunction of E-cadherin-catenin complex is associated with decreased cellular and tissue differentiation, more pronounced invasiveness and metastatic potential in most human cancers [9]. The following work discusses some of the candidate biomarkers that may soon make their transition into clinically applicable assays in embryonal testicular carcinoma.

In connection with the above, the purpose of our work was detection of immunohistochemical peculiarities of catenin activity in the embryonal testicular carcinoma.

Material and methods. Material was collected on Pathological Anatomy Department of Kharkiv Regional Clinical Center of Urology and Nephrology named after V.I. Shapoval (director V.M. Lesovoy). We analyzed 39 cases of embryonal testicular carcinoma for the period from 1993 to 2013 which were obtained with orhifuniculektomy during this period. Pathological examination of surgically removed testes during orhifuniculektomy was performed according to accepted guidelines [11,24]. Macroscopic study included: an assessment of the testes and tumor and their peculiarity, evaluation of the epididymis, testicular covering and the spermatic cord. Such parts

were selected for microscopic examination: tumor tissue, including testicular tissue adjacent to the tumor, as well as visually intact tissue, covering and appendage, proximal and distal sections of the spermatic cord with the selection of all suspicious lesions in relation to tumor sites.

The material was fixed in 10% neutral buffered formalin and Bouin's fluid for 10-12 hours, were subjected to standard proceeding and embedded in paraffin. From the prepared blocks made serial sections thick $4-5 \times 10^{-6}$ m. Slides were stained with hematoxylin and eosin [1], according to van Gieson's. In assessing the microscopic features and the diagnosis determined by histology according to the WHO classification (2004) [23]. Such peculiarities as presence or absence of a multicentric growth, invasion of blood or lymphatic vessels, paratesticular structures, presence or absence of testicular intraepithelial neoplasia (TIN), presence or absence of secondary changes, the general state of the stroma and microvasculature, presence or absence of inflammatory infiltration, its character were analyzed also. Immunohistochemical examination (IHC) was performed in 15 cases by indirect immunoperoxidase reaction [7] with monoclonal antibodies (mAb) to Ki-67, β -catenin (beta-catenin) and E-cadherin. All used mAbs are manufactured by Thermo scientific, USA. The reaction was visualized using a set of UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Immunohistochemical stain was performed in the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy" (head of the department I.S. Shpon'ka).

Histological study was performed with microscope «Olympus BX41» followed by morphometric study using "Olympus DP-soft 3.12" program. Staining was scored independently by two observers and a high level of concordance (90%) was achieved. All slides were independently reviewed twice and intra-observer disagreements (< 10%) were reviewed a third time followed by a conclusive judgment. Evaluation of expression was performed using a quantitative scale. Staining was categorized as either positive or negative, whereas the intensity of staining was not considered. The intensity was considered to be score zero when there were no stained cells; a score 1 (+) when the stain was weak; a score 2 (++) when the stain

was moderate; and a score 3 (+++) when the intensity of stained cells was strong. Counting of number of investigated structures was performed per 1×10^{-6} m² area of the tissue with coincident points $\times 100$ /number total of points on the grid [3]. All values are expressed as means, standard deviation (SD) and standard error of the mean (SEM) for statistical analysis. Statistical comparison was performed using Mann-Whitney test for statistical analysis. Spearman's rank correlation coefficient (r) was counted for measure of the strength of relationship between paired data [12]. The accepted level of significance was $p \leq 0.05$.

The procedure was done strictly in compliance with the Helsinki Declaration after approval from the Regional Ethical Review Board at Kharkiv National Medical University, protocol 3, 2006.

Results and their discussion. Embryonal testicular carcinoma is a frequent component of various TGCT, but it is not common in "pure form". The number of patients with various testicular tumors in the period from 1993 to 2013 totaled 354 cases. Germ cell tumors were most occupied among all testicular tumors - 315 (88.98%) cases. Of these, embryonal carcinoma presented 39 observations (12.38% of all testicular germ cell tumors). The median age of patients with cancer embryonic was 30.85 ± 1.16 years (Table 1).

Grossly embryonal testicular cancer has been presented unclearly in most cases, and sometimes with clearly outlined single node (in 3 cases had the appearance of a multicentric growth) with gray, gray-whitish, sometimes with hints of pink and yellow color with typical focal translucency of tumor tissue. Tumor affects testis totally and subtotally in 30 (76.92%) cases, the remaining 9 cases (23.08%) had been with injury up to 2/3 of the testicular volume.

Tumoral volume was varied and averaged $(93,96 \pm 18,37) \times 10^{-6}$ m³, while the volume of removed testis was $(126,87 \pm 22,73) \times 10^{-6}$ m³. Embryonic cancer invasion in paratesticular structure was observed in 12 (30.77%) cases. We observed in all of these cases involvement of testicular covering and spermatic cord. In 9 (23.08%) cases had been revealed tumoral invasion in the epididymis.

Table 1. Age of patients with EC, size of testis and tumor

	Age, years	Size of testis, cm			Volume of testis, cm ³	Size of tumor, cm			Volume of tumor, cm ³
Means	30.85	7.19	5.60	4.50	126.87	5.98	4.84	4.07	93.96
SD	7.26	3.02	2.47	1.59	141.81	3.24	2.48	1.67	114.64
SEM	1.16	0.48	0.40	0.25	22.73	0.52	0.40	0.27	18.37
Max	44.00	15.00	12.70	8.50	618.42	15.00	12.00	7.80	471.24
Min	15.00	3.50	2.80	2.00	12.57	1.70	1.50	1.30	2.00

Secondary changes were observed in the tumors grossly in 24 (61.54%) cases in the form of necrosis (and in most cases they were spread and extensive), hemorrhage, as well as the destruction with the formation of cavities.

Histological investigation revealed that embryonic cancer has been characterized by combination of different areas of the structure: solid, forming a diffuse field, and acinar, tubular and papillary structures. In this last have as good and poorly developed connective tissue background. Tumor cells are characterized by well-defined cytoplasm, polymorphic hyperchromatic nuclei with distinct nucleoli. The mitotic activity of the cells is high. Stroma is well expressed and characterized by moderate lymphoid infiltration, which in 32 (82.05%) cases combined with neutrophilic inflammatory reaction. Apoptotic changes are observed in all cases of embryonic cancer. Angioinvasion is observed in all cases also, while ingrowth occurred both in blood and lymph vessels. TIN foci have been revealed in 7 (17.95%) cases.

It is known that Ki-67 is a prognostic factor in various cancers. Lower survival of cancer patients is observed in patients with Ki-67 positive tumor histologically. Ki-67 status is an independent predictor of disease-free survival. In addition, increased expression of Ki-67 correlated with tumor grading, lymphovascular invasion, TNM stage, and by regional and distant metastases. Ki-67 is a nuclear protein associated with

cell proliferation and ribosomal RNA transcription. It is found in all active phases of the cell cycle and increasing the fraction Ki-67 positive tumor cells is associated with a worsening of the prognosis for course of tumor [19]. Status of Ki-67 could be detected as an independent predictor disease free survival and presence of numerous Ki-67 positive stained cells is expected results for EC in our slides.

Usual beta-catenin expression has been demonstrated in the membrane of normal epithelium as uniformly strong with clear detection of the intercellular borders. Such localization is observed mainly in our results with uneven level of expression from weak till strong (Fig. 1). There are areas with negative results. Simultaneously we observe weak immunoreactivity in cytoplasm of cells of tumor and cells with nuclear positive immunoreactivity (Fig. 2). Nuclear localization has been observed both in isolate and grouped cells of tumor, but percent of cells with nuclear and/or cytoplasmic localization was low.

Expression of E-cadherin (transmembrane glycoprotein that mediates epithelial cell-to-cell adhesion) was weak almost in all investigated cases with cytoplasmic/membrane localization of positive areas. The loss of E-cadherin could be recognized as result in the disruption of cell clusters. It is therefore, postulated that E-cadherin may function as a tumor suppressor protein. The loss of E-cadherin has been associated with metastasis and poor prognosis in invasive cancer.

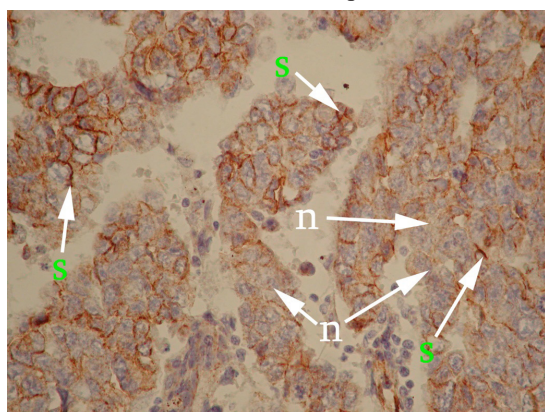


Fig. 1. Beta-catenin expression has been demonstrated in the membrane of tumor cells of the embryonal testicular carcinoma with uneven level of expression from negative (arrows n) till strong (arrows s) positive. Immunoperoxidase reaction with mAb to β -catenin. Objective x40

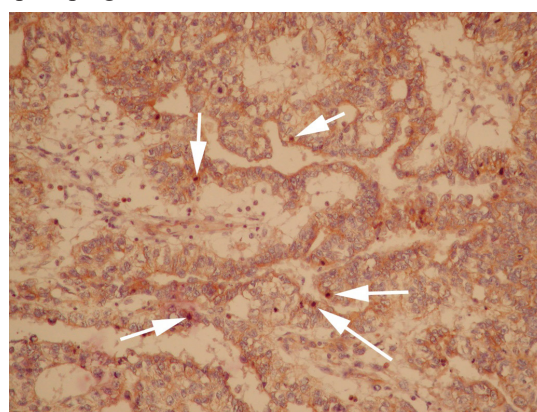


Fig. 2. Appearance of β -catenin in isolate nuclei (arrows) of cells of the embryonal testicular carcinoma with uneven level of expression from negative till strong positive for cytoplasmic/membranous localization of positive areas. Immunoperoxidase reaction with mAb to β -catenin. Objective x20

Table 2. Evaluation of expression for immunohistochemical staining (N=15)

Monoclonal antibodies	Ki-67	E-cadherin	β -catenin
Embryonal testicular carcinoma with “-“	-	7	1
Embryonal testicular carcinoma with “+“	2	8	5
Embryonal testicular carcinoma with “++“	7	-	9
Embryonal testicular carcinoma with “+++“	6	-	-

Table 3. Correlations of IHC markers expression in patients with embryonal testicular carcinoma

Indicators	Spearman (R)	p
Ki-67 and E-cadherin	0.684	0.0023
Ki-67 and β -catenin	0.562	0.0031
E-cadherin and β -catenin	0.737	0.0014

The tables 2 and 3 show results of estimation for IHC investigation with distribution for level of expression and level of correlation between different monoclonal antibodies.

So, undifferentiated epithelial cell type is one of most important peculiarities of EC among TGCT. Increasing of testicle is main clinical symptom that could be associated with pain appearance. One-third of the primary examined patients are characterized by metastases detection. Grossly the tumor has the form of small size node unclearly delineated from testicular tissue. The cut surface is grayish white, granular or smooth with hemorrhage and necrosis. The tumor cells are large, polymorphous, without clear boundaries with basophilic vacuolated cytoplasm. The nuclei are of irregular oval or round vacuolated uneven rough membrane, one or more large nucleoli. Described peculiarities are common with our results.

Comparison of our results with literature data, we observe different level of E-cadherin IHC staining, but pronounced membrane expression of E-cadherin is characterized with individual variations [6]. Loss of membrane E-cadherin immunoreactivity correlates with high grade, advanced stage and poor prognosis of many malignant tumors. The decrease β -catenin is a risk factor for tumor progression [8]. Loss of intercellular adhesion promotes tumor invasion. Our study showed appearance of the nuclear β -catenin positive staining that could be one of negative prognostic factor for EC. Simultaneously we don't detect strong correlation between expression of β -catenin and Ki-67. Our opinion that β -catenin could be used as prognostic factor on case of appearance of nuclear staining as that could be consequences of more severe receptor abnormality connected with genetic neoplastic disturbance even in background of weak correlation between level of β -catenin and Ki-67 expression especially with reducing of membrane localization of β -catenin.

Conclusions. Immunohistochemical catenin activity must be interpreted accurately in the embryonal testicular carcinoma as there is no clear evidence of its connection with prognostic importance for neoplastic behavior as it is in some other tumors.

Embryonal carcinoma is presented 12.38% of all testicular germ cell tumors in our observations with median age of patients 30.85 ± 1.16 years. Embryonic cancer of testis has been characterized histologically with combination of different areas of the structure: solid, forming a diffuse field, and acinar, tubular and papillary structures with different

developed connective tissue background. Tumor cells are characterized by well-defined cytoplasm, polymorphic hyperchromatic nuclei with distinct nucleoli. Embryonic cancer is characterized pronounced reducing of membranous β -catenin expression (that is usual localization of that protein) with uneven level of expression from weak till strong. Simultaneously nuclear positive immunoreactivity has been appeared in embryonic cancer in isolate and grouped cells of tumor. Correlation between Ki-67 and β -catenin expression is 0.562, between E-cadherin and β -catenin is 0.737.

Conflict of Interest Statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Avwioro G. Histochemical Uses of Haematoxylin. A Review. JPCS 2011; 1:24-34.
2. Basiri A, Movahhed S, Parvin M, Salimi M, Rezaeetalab GH. The histologic features of intratubular germ cell neoplasia and its correlation with tumor behavior. Investig Clin Urol. 2016; 57(3):191-5.
3. Borgers M., Thoné F., Wouters L., Ausma J., Shivalkar B. and Flameng W. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: Chronic hibernation? Cardiovasc. Pathol. 1993; 2: 237-245.
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337: 242-53.
5. Bremmer F, Schallenberg S, Jarry H, Küffer S, Kaulfuss S, Burfeind P, Strauß A, Thelen P, Radzun HJ, Ströbel P, Honnecker F, Behnes CL. Role of N-cadherin in proliferation, migration, and invasion of germ cell tumours. Oncotarget. 2015; 6(32):33426-37.
6. Cresswell J., Robertson H., Neal D. Distribution of lymphocytes of the alpha(E)beta(7) phenotype and E-cadherin in normal human urothelium and bladder carcinomas. Clin Exp Immunol. 2001;12(126):397-402.
7. Dabbs D.J., Thompson L.D.R. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications, Expert Consult: Online and Print. 4e 4th Edition: 2014; 960.
8. Izquierdo L., Truan D., Petit A. Adhesion molecules alpha, beta and gamma-catenin as prognostic factors of tumour progression in upper urinary tract urothelial tumours: the role of AKT-P/GSK-3beta/beta-catenin pathway. BJU Int. 2009; 7(104): 100-6.
9. Koksai IT., Ates M., Danisman A., Sezer C., Ciftcioglu

- A., Karpuzoglu G., Sevuk M. Reduced E-cadherin and alpha-catenin expressions have no prognostic role in bladder carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2006;12(1):13-9.
10. Moskalenko R, Romanyuk A, Logvin A. Intrafollicular pressure of colloid thyroid gland determinate the type of folliculogenesis. *Georgian Med News* 2012; 4(205):67-73.
11. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Tumours of the Testis and Paratesticular Tissue. Introduction. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Ed. Eble JN., Sauter G., Epstein JI., Sesterhenn IA. Lyon : IARC Press; 2004: 220.
12. Myers J.L. Well A.D. *Research Design and Statistical Analysis.* 2nd ed. Lawrence Erlbaum. 2003; 508.
13. Netto GJ, Epstein JI. Theranostic and prognostic biomarkers: genomic applications in urological malignancies. *Pathology* 2010; 42(4): 384-94.
14. Netto GJ. Clinical applications of recent molecular advances in urologic malignancies: no longer chasing a "mirage"? *Adv Anat Pathol.* 2013; 20(3):175-203.
15. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2009; 41(7):807-10.
16. Romaniuk A., Lyndin M. Immune microenvironment as a factor of breast cancer progression. *Diagnostic Pathology.* 2015; 10(79).
17. Romaniuk A., Lyndin M., Moskalenko R., Kuzenko Ye., Gladchenko O., Lyndina Yu. Pathogenetic mechanisms of heavy metals effect on proapoptotic and proliferative potential of breast cancer. *Interventional Medicine & Applied Science* 2015;7(2):63-67.
18. Romaniuk A., Piddubnyi A., Sikora V. Atypical progress of primary undiagnosed hepatoblastoma. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2016;15(2):292-296.
19. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000; 3(182): 311-22.
20. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* 2015; 3(1):4-12.
21. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005; 18 Suppl 2:61-79.
22. Vinnik IuA, Gorbenko VN, Vas'ko AR, Kikhtenko EV, Gargin VV. Incidence of anaplastic tumor in structure of other histologic forms of the thyroid gland cancer. *Klin Khir.* 2014; (1):32-4
23. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn I. A., eds. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs.* Lyons : IARC Press: 2004; 218, 250-262.
24. Winstanley A.M., Mikuz G., Debruyne F. et al. Handling and Reporting of Biopsy and Surgical Specimens of Testicular Cancer. *Europ. Urol.* 2004; 45: 564-573.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CATENIN ACTIVITY IN THE EMBRYONAL TESTICULAR CARCINOMA

Potapov S., Sidorenko R., Galata D., Stratiy N., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim of the research was to study immunohistochemical peculiarities of catenin activity in the embryonal testicular carcinoma.

Material is presented by 39 cases of embryonal testicular carcinoma for the period from 1993 to 2013. Macroscopic and histological investigation has been performed according to the WHO classification (2004). Immunohistochemical examination with monoclonal antibodies to Ki-67, β -catenin and E-cadherin were performed.

Embryonal carcinoma is presented 12.38% of all testicular germ cell tumors in our observations with median age of patients 30.85 ± 1.16 years. Embryonic cancer of testis has been characterized histologically with combination of different areas of the structure: solid, forming a diffuse field, and acinar, tubular and papillary structures with different developed connective tis-

sue background. Tumor cells are characterized by well-defined cytoplasm, polymorphic hyperchromatic nuclei with distinct nucleoli. Embryonic cancer is characterized pronounced reducing of membranous β -catenin expression (that is usual localization of that protein) with uneven level of expression from weak till strong. Simultaneously nuclear positive immunoreactivity has been appeared in embryonic cancer in isolate and grouped cells of tumor. Correlation between Ki-67 and β -catenin expression is 0.562, between E-cadherin and β -catenin is 0.737.

It was concluded that immunohistochemical catenin activity must be interpreted accurately in case of embryonal carcinoma of the testis as there is no clear evidence on prognostic importance of neoplastic behavior as it is in some other tumors.

Keywords: embryonal carcinoma, testis, β -catenin, E-cadherin.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ КАТЕНИНА ПРИ ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧКА

Потапов С.Н., Сидоренко Р.В., Галата Д.И.,
Стратий Н.В., Гаргин В.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Украина*

Целью исследования явилось определение иммуногистохимических особенностей активности β-катенина при эмбриональном раке яичка.

Материал представлен 39 случаями эмбрионального рака яичка, собранными за период с 1993 по 2013 гг. Проведено макроскопическое и гистологическое исследование в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 года, а также иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии Ki-67, β-катенина и E-кадгерина.

В наших наблюдениях эмбриональный рак представлен 12,38% от всех герминогенных опухолей яичка со средним возрастом больных 30,85±1,16 лет. Гистологически эмбриональный рак яичка характеризуется сочетанием участков различной структуры, солидными, железистыми, микрокистозными, папиллярными, тубулярными участками с разной степенью развития соединительной ткани. Опухолевые клетки характеризуются хорошо выраженной цитоплазмой, полиморфными гиперхромными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании эмбриональный рак характеризуется выраженным снижением мембранозной экспрессии β-катенина, которая является обычной для данного маркера, с неравномерным уровнем экспрессии от слабого до сильного. Одновременно при эмбриональном раке отмечается возникновение ядерной позитивной иммунореактивности как в изолированных клетках, так и в группе клеток опухоли. Уровень корреляция между Ki-67 и β-катенином равен 0,562, между E-кадгерином и β-катенином - 0,737.

Иммуногистохимическая активность катенина эмбриональной карциномы яичка должна интерпретироваться с осторожностью, поскольку нет четких доказательств ее связи с прогностическим значением для поведения опухоли, как в некоторых других опухолях.

რეზიუმე

კატეტინის აქტივობის თავისებურებების განსაზღვრა სათესლე ჯირკვალის ემბრიონული კიბოს დროს

ს. პოტაპოვი, რ. სიდორენკო, დ. გალატა, ნ. სტრატია,
ვ. გარგინი

*ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა β-კატეტინის იმუნოგისტოქიმიური თავისებურებების განსაზღვრა სათესლე ჯირკვალის ემბრიონული კიბოს დროს.

შესწავლილია სათესლე ჯირკვალის ემბრიონული კიბოს 39 შემთხვევა (1993-2013 წწ.). მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის 2004 წლის კლასიფიკაციის გათვალისწინებით ჩატარდა მასალის იმუნოგისტოქიმიური გამოკვლევა Ki-67, β-კატეტინის და E-კატეტინის ექსპრესიის განსაზღვრით.

წინამდებარე კვლევაში ემბრიონული კიბო წარმოდგენილი იყო სათესლე ჯირკვალის გერმინოგენული სიმსივნეთა 12,38% საშუალო ასაკის (30,85±1,16 წ.) ავადმყოფებში.

სათესლე ჯირკვალის ემბრიონული კიბო ჰისტოლოგიურად ხასიათდება სხვადასხვა სტრუქტურული არეების – სოლიდური, ჯირკვლოვანი, მიკროკისტოზური, პაპილარული, ტუბულარული თანაასრულებით და შემადგენელი ქსოვილის განვითარების სხვადასხვა ხარისხით. სიმსივნური უჯრედები ხასიათდება კარგად გამოხატული ციტოპლაზმით, პოლიმორფული ჰიპერქრომული ბირთვებით. იმუნოგისტოქიმიური გამოკვლევის თანახმად ემბრიონული კიბო ხასიათდება β-კატეტინის მემბრანული ექსპრესიის გამოხატული დაქვეითებით, ექსპრესიის არათანაბარი დონით – სუსტიდან ძლიერამდე. ამავე დროს ემბრიონული კიბოს დროს, როგორც იზოლირებული, ასევე სიმსივნური უჯრედების ჯგუფში აღინიშნება ბირთვული პოზიტიური იმუნორეაქტიულობის განვითარება. Ki-67-სა და β-კატეტინის შორის კორელაციის დონე შეადგენს 0,562, ხოლო E-კატეტინის და β-კატეტინის შორის – 0,737.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТАЛАССЕМИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Абдулалимов Э.Р., Кафарова С.Н., Алиева Г.З.

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, Баку

Наследственные гемоглобинопатии являются самыми распространенными моногенными заболеваниями. По последним данным, частота носительства дефектных генов гемоглобинопатий в мире составляет, в среднем, 5,2%. По данным [14,19], ежегодно рождается 330 000 младенцев с тяжелыми формами этих заболеваний, из них 17% составляет талассемия.

Талассемические синдромы являются результатом уменьшения скорости синтеза глобиновых цепей глобина (α - или не α), что соответственно вызывает α -, β -, γ - или δ -талассемию. Наиболее часто встречается α - и β -талассемии [9,22].

К настоящему времени известны более 200 мутаций, спектр и частота встречаемости мутаций чрезвычайно разнообразны не только в различных странах, но и в регионах отдельно взятой страны [11,21].

Азербайджан относится к странам с широкой распространенностью талассемии [12]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований показали, что частота носительства гена β -талассемии в различных районах страны колеблется в пределах от 0 до 17%, составляя, в среднем, 8,7% [2].

Наряду с талассемическими синдромами в Азербайджане выявлены структурные гемоглобинопатии HbS, HbD, HbC и HbE, которые могут наследоваться вместе с талассемией [1,3].

Прогресс, происходящий в последнее время в молекулярной биологии и широкие возможности методов ДНК-анализа позволяют определить генные дефекты при талассемических синдромах и механизмы регуляции и экспрессии глобиновых генов, частично освещая связь между генотипом и фенотипом.

β -талассемия имеет чрезвычайно разнообразное клиническое проявление - от легких форм, которые не требуют особого лечения, до тяжелых, протекающих с глубокой анемией, гепатоспленомегалией, значительными изменениями в костях, которые без надлежащего лечения заканчиваются летальностью. Выяснение факторов, лежащих в основе такого клинического разнообразия, имеет большое научное и практическое значение [8,10].

Проведено множество исследований для выявления генотипической и фенотипической корреляций та-

лассемических мутаций в различных популяциях [6,10,13,15-18,20].

В результате проведенных ранее исследований [4,7,12] выявлено более 20 талассемических мутаций и установлено, что наиболее часто встречающимися мутациями β -глобинового гена в Азербайджане являются Codon 8 (-AA), IVS 1.6, IVS 2.1.

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипического проявления этих мутаций в гетерозиготном, гомозиготном и компаундном состояниях, определение корреляции между генотипом и фенотипом наиболее распространенных в Азербайджане мутаций.

Материал и методы. Обследовано 137 больных гомозиготной, гетерозиготной β -талассемией и дрепаноталассемией (S/ β -талассемия).

Образцы крови больных помещали в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту. Диагноз талассемии ставился на основании показателей красной крови и фракций гемоглобина. Определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина, показатели гематокрита и эритроцитарных индексов – средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH) и средняя концентрация гемоглобина (MCHC) с использованием гематологического анализатора Sysmex XT2000i (Япония). Во всех случаях проводили исследование фракций гемоглобина методами электрофореза на ацетат-целлюлозных пленках и высокоразрешающей жидкостной хроматографии (HPLC) на аппарате VARIANT II Haemoglobin Testing System ("BIO-RAD", США). Для выявления мутаций β -глобинового гена ДНК экстрагировали из белых кровяных клеток. Для амплификации ДНК использовали термоциклер C-1000 ("BIO-RAD", США).

Талассемические мутации выявляли с использованием метода обратной гибридизации (ОГ). Исследование методом ОГ проводили с использованием коммерческих тест-систем для выявления мутаций (β -Globin StripAssay Kit, ViennaLab Cat. No. 4-130, ViennaLab Diagnostics, Vienna, Austria) согласно инструкции к тест-системам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики в программе Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. В результате обследования выявлено 146 мутантных аллелей β-глобинового гена 19 видов. Среди них 47 раз встречался Codon 8 (-AA): в гетерозиготном состоянии - у 14, в гомозиготном состоянии - у 10, в сочетании с мутацией Codon 6 (A-T), приводящей к дрепаноталассемии - у 7 и в сочетании с другими бета-талассемическими мутациями [Codon 8 (-AA)/IVS 2.1, Codon 8 (-AA) IVS 1.6] - у 2 обследованных. Мутация IVS1.6 встречалась 27 раз: в гетерозиготном состоянии у 4, в гомозиготном состоянии у 11, в сочетании с мутацией Codon 8 (-AA) - у 1. Мутация IVS2.1 встречалась 20 раз: в гетерозиготном состоянии у 5, в гомозиготном состоянии у 7, в сочетании с мутацией Codon 8 (-AA) у 1.

С целью выявления особенностей фенотипического проявления талассемической мутации Codon 8 (-AA) отдельно проанализированы гематологические показатели гетерозигот, гомозигот и компаундов по этому патологическому гену (с другими талассемическими мутациями и патологическим гемоглобином S). Гематологические показатели носителей талассемического гена Codon 8 (-AA) приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 явствует, что из обследованных 14 больных (8 лиц мужского и 6 лиц женского пола) в возрасте от 2 до 34 лет количество эритроцитов у большинства (n=11) было выше нормы, в то время как эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) понижены у всех обследованных. Содержание HbA₂, кроме двух случаев, было выше нормы. Уровень

фетального гемоглобина находился в пределах нормы (до 2%) у 8 и выше нормы - у 6 обследованных. Сравнительный анализ уровня гемоглобина в указанных группах показал, что в группе с нормальными показателями HbF средний уровень гемоглобина выше, чем в группе с повышенными показателями данной фракции гемоглобина, разница составила 1,1 г/дл. Однако разница оказалась статистически недостоверной (p>0,05). Самое высокое содержание HbF (10,7%) отмечалось у больной с самым низким уровнем гемоглобина (8,8 г/дл) с клиникой малой талассемии в возрасте 22 лет и ни разу не получавшей гемотрансфузии в течение всей жизни.

Гематологические показатели гомозигот по талассемическому гену Codon 8 (-AA) приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что из обследованных 10 больных (7 лиц мужского и 3 лица женского пола) в возрасте от 1 до 26 лет количество эритроцитов, показатель гематокрита у всех больных были значительно понижены. MCV оказалось пониженным у 7, MCH и MCHC - у всех 10 больных. Содержание HbA₂ не было увеличено ни у одного больного, в то время как отмечалось значительное увеличение содержания фетального гемоглобина во всех случаях. У всех больных наблюдалась клиника большой талассемии, все они получали гемотрансфузии с раннего возраста.

Гематологические показатели компаундов по талассемическому гену Codon 8 (-AA) и гену HbS (дрепаноталассемия) приведены в таблице 3.

Таблица 1. Гематологические показатели при генотипе Codon 8 (-AA)/Normal

Шифр больных n=14	Возраст	Пол	Эритроциты (x10 ¹² /л)	Hb (г/дл)	HCT (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	HbA ₂ (%)	HbF (%)
874-12	3	Ж	6,27	11,2	37,8	60,3	17,9	29,6	5,0	2,9
875-12	2	М	8,80	11,1	37,7	63,6	18,7	29,7	5,3	3,2
918-12	30	М	7,70	13,9	47,1	61,2	18,1	29,5	4,8	0,9
919-12	20	Ж	6,36	11,5	39,7	62,4	18,1	29,0	5,3	1,9
2367-12	22	Ж	4,58	8,8	30,0	65,5	19,2	29,3	3,3	10,7
2597-12	6	Ж	5,20	9,9	30,6	58,8	17,1	29,1	4,4	0,9
2605-12	20	М	7,06	12,2	41,5	58,8	17,3	29,4	4,7	0,5
2614-12	18	М	7,20	12,7	41,8	58,1	17,6	30,4	4,4	1,1
2671-12	21	Ж	5,63	10,1	34,4	61,1	17,9	29,4	5,2	0,8
1081-11	34	М	6,32	12,9	44,4	70,3	20,4	29,1	4,0	0,9
2006-11	26	Ж	4,82	9,5	30,1	62,4	19,7	31,6	3,5	2,4
708-11	18	М	6,38	10,7	36,2	56,7	16,8	29,6	4,3	1,6
710-11	13	М	5,62	9,3	31,2	55,5	16,5	28,8	4,0	2,7
729-11	25	М	6,55	12,0	40,0	61,1	18,3	30,0	4,4	2,8
М	18,4		6,10	11,1	37,5	61,4	18,2	29,7	4,5	2,4
м	9,0		1,20	2,1	5,5	0,6	3,7	0,7	0,6	2,6

Таблица 2. Гематологические показатели при генотипе Codon 8 (-AA) / Codon 8 (-AA)

Шифр больных n=10	Возраст	Пол	Эритроциты (x10 ¹² /л)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	HbA ₂ (%)	HbF (%)
397-12	14	М	3,57	8,9	29,6	82,9	24,9	30,1	1,4	77,2
694-12	21	Ж	4,50	8,5	27,4	60,9	18,9	31,0	1,7	76,6
695-12	24	М	3,68	7,1	25,0	67,9	19,3	28,4	2,5	79,3
808-12	1	М	4,90	9,7	30,8	62,9	19,8	31,5	2,0	55,0
902-12	1	М	4,37	8,9	29,1	66,6	20,4	30,6	2,0	61,4
929-12	26	М	3,92	9,9	33,6	85,7	25,3	29,5	1,8	47,4
1721-12	2	Ж	4,41	8,6	28,0	63,5	19,5	30,7	1,5	70,9
1745-12	5	М	2,65	5,6	19,6	74,0	21,1	28,6	1,7	58,4
1896-12	2	Ж	3,39	6,7	22,7	67,0	19,8	29,5	3,2	54,0
2018-11	25	М	1,02	2,7	8,9	87,3	26,5	30,3	3,0	56,0
М	12,3		3,53	7,4	25,5	72,2	21,7	30,0	2,1	63,6
м	11,0		1,10	2,2	7,1	10,0	2,9	1,0	0,6	11,4

Таблица 3. Гематологические показатели при генотипе Codon 8 (-AA) / Codon 6 (A-T)

Шифр больных n=7	Возраст	Пол	Эритроциты (x10 ¹² /л)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)
2773-12	26	М	4,20	8,3	26,5	63,1	19,8	31,3	5,7	8,7	76,3
2677-12	5	Ж	3,69	8,1	25,6	65,8	20,8	31,6	5,3	12,1	71,1
892-11	34	М	3,86	8,3	28,1	72,8	21,5	29,5	2,9	7,6	84,0
2455-11	25	М	5,67	11,8	37,9	66,8	20,8	31,1	3,9	7,6	76,1
2944-12	28	М	4,29	8,4	27,1	63,2	19,6	31,0	5,2	10,0	73,0
3016-12	28	М	4,31	7,6	26,9	62,4	17,6	28,3	5,8	6,9	74,0
704-11	27	Ж	3,78	7,9	25,9	68,5	20,9	30,5	6,1	7,0	75,0
М	23,6		4,35	8,9	29,1	66,4	20,0	30,4	4,9	8,6	73,9
м	9,2		0,70	1,5	4,4	3,7	1,3	1,2	1,2	1,9	4,5

Из таблицы 3 явствует, что из обследованных 7 больных (5 лиц мужского и 2 лица женского пола) в возрасте от 5 до 34 лет количество эритроцитов, показатель гематокрита и эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) у всех больных были значительно снижены. Во всех случаях определялся аномальный гемоглобин S. Содержание HbA₂ в 6 случаях, а фетальный гемоглобин во всех случаях были выше нормы. У всех больных наблюдалась клиника промежуточной талассемии, и они получали рекомбинантный эритропоэтин или гидроксимочевину в качестве альтернативы гемотрансфузионной терапии [5].

Известно, что сдвиг рамки считывания при талассемической мутации Codon 8 (-AA) происходит в результате терминации трансляции в кодоне 21 (TGA) и приводит к β⁰-талассемии, чем и объясняется тяжелое клиническое проявление заболевания при гомозиготном наследовании этой мутации.

У двух обследуемых установлено компаундное гетерозиготное состояние Codon 8 (-AA)/ IVS 2.1 и Codon 8 (-AA) IVS 1.6. В первом случае это был мужчина в

возрасте 26 лет со следующими гематологическими показателями: эритроциты - 5,02x10¹²/л; Нв - 9,4 г/дл; НСТ - 33,4%; MCV - 66,5 фл; MCH - 18,7 пг; MCHC - 28,1 г/дл; HbA₂ - 3,8%; HbF - 45,7%. Следует отметить, что IVS 2.1 относится к мутациям сплайсинга, приводящих к нарушению процессинга РНК, что приводит к β⁰-талассемии. Во втором случае - девочка в возрасте 1 года, с ниже приведенными гематологическими показателями: эритроциты - 3,70x10¹²/л; Нв - 6,8 г/дл; НСТ - 23,5%, MCV - 63,5 фл; MCH - 18,4 пг; MCHC - 28,9 г/дл; HbA₂ - 1,6%; HbF - 27,7%. IVS 1.6 относится к мутациям в консенсус сайтах, также приводящих к нарушению процессинга РНК, однако в отличие от мутации Codon 8 (-AA)/ IVS 2.1, приводит к β⁺-талассемии.

С целью выявления особенностей фенотипического проявления талассемической мутации IVS1.6 проанализированы гематологические показатели у гетерозигот, гомозигот и компаундов по указанному патологическому гену. Гематологические показатели носителей талассемического гена IVS1.6 приведены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Гематологические показатели при генотипе IVS1.6/Normal

Шифр больных n=4	Возраст	Пол	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC г/дл	HbA ₂ (%)	HbF (%)
1520-12	31	М	5,09	10,6	36,6	71,9	20,8	29	3,2	0,72
1607-12	23	М	5,28	13,2	44,2	70,4	21	29,9	3,4	0,69
1609-12	21	Ж	5,22	10,6	36,7	70,3	20,3	28,9	4,3	1,20
2507-11	20	Ж	3,37	7,7	27,4	81,3	22,8	28,1	4,2	1,80
М	24		4,60	10,5	36,1	74,3	21,3	29,0	3,8	0,93
м	5		0,92	2,2	6,9	5,3	1,1	0,7	0,6	0,26

Таблица 5. Гематологические показатели при генотипе IVS1.6/IVS1.6

Шифр больных n=11	Возраст	Пол	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	HbA ₂ (%)	HbF (%)
355-12	41	Ж	5,27	7,9	27,9	52,9	15,0	28,3	7,3	5,4
356-12	46	М	4,91	7,5	27,3	55,6	15,3	27,5	8,4	6,5
1624-12	19	М	5,58	8,3	28,8	51,6	14,9	28,8	4,4	9,9
2589-12	12	М	4,46	7,8	25,2	56,5	17,5	31,0	6,0	5,2
2025-11	49	Ж	2,90	4,4	19,0	65,5	15,2	23,2	5,4	5,3
2401-11	50	М	3,19	6,3	25,2	79,0	19,7	25,0	5,0	12,6
2450-11	20	Ж	4,05	7,2	25,5	63,0	17,8	28,2	3,8	14,7
2552-11	36	Ж	1,73	3,4	13,2	76,3	19,7	25,8	5,1	13,5
2911-11	30	М	3,47	6,3	22,1	63,7	18,2	28,5	3,2	16,3
3316-11	50	М	2,34	4,2	15,8	67,5	17,9	26,6	5,6	15,3
899-11	52	М	3,30	5,1	17,9	54,2	15,5	28,5	5,0	24,0
М	36		3,73	6,2	22,3	62,8	17,0	27,4	5,4	11,7
м	15		1,22	1,7	5,3	9,3	1,9	2,1	1,5	5,9

Из таблицы 4 явствует, что обследовано 4 больных, из них 2 мужчин и 2 женщины в возрасте от 20 лет до 31 года. Показатель эритроцитов у 3 из 4 обследованных был выше нормы, а уровень гемоглобина - понижен у 3 обследованных. В двух случаях анемия носила умеренный, а в одном случае выраженный характер (Нв=7,7 г/л). Такое значительное уменьшение содержания гемоглобина в последнем случае можно объяснить наличием у больной сопутствующего дефицита железа. Во всех случаях отмечалось снижение показателей эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC). Содержание HbA₂ в двух случаях было выше нормы. Уровень фетального гемоглобина во всех случаях находился в пределах нормы (до 2%).

Гематологические показатели гомозигот по талассемическому гену IVS1.6 приведены в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, обследовано 7 лиц мужского и 4 лица женского пола в возрасте от 12 до 52 лет. Количество эритроцитов было в норме в 5 случаях, в

остальных случаях этот показатель был понижен. Уровень гемоглобина, показатель гематокрита и эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) у всех больных были значительно понижены. Содержание HbA₂ и HbF было повышено у всех обследованных в различной степени. Сравнительный анализ уровня гемоглобина у больных с содержанием фетального гемоглобина ниже и выше 10% показал, что в группе с показателями HbF ниже 10% средний уровень гемоглобина выше, и эта разница составляет 1,76 г/дл (разница статистически достоверна).

Мутация IVS 1.6 относится к мутациям в консенсус сайтах, приводящих к нарушению процессинга РНК. Так как эта мутация относится к β^+ -мутациям, т.е. при этой мутации синтез бета-цепей глобина не отсутствует полностью, а только уменьшена скорость синтеза этих, у всех больных наблюдалась клиника промежуточной талассемии и большинство больных обходились без трансфузии крови. Только 2 больных получали гемотрансфузии эпизодически.

Таблица 6. Гематологические показатели при генотипе IVS2.1/Normal

Шифр больных n=5	Возраст	Пол	Эритроциты (x10 ¹² /л)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	НбA ₂ (%)	НбF (%)
891-12	49	М	6,23	11,8	39,6	63,6	18,9	29,8	5,2	1,2
928-12	36	М	7,37	12,5	40,3	54,7	17,0	31,0	6,2	1,0
982-12	17	М	6,43	11,8	37,8	58,9	18,4	31,1	5,2	0,9
681-11	23	Ж	5,96	10,2	34,1	59,9	17,9	29,9	5,1	1,4
730-11	21	М	6,44	11,4	39,3	61,0	17,7	29,0	5,0	1,0
М	29		6,46	11,5	37,9	59,5	18,0	30,1	5,4	1,1
m			0,61	0,8	2,5	3,3	0,7	0,9	0,5	0,2

Таблица 7. Гематологические показатели при генотипе IVS2.1/IVS2.1

Шифр больных n=7	Возраст	Пол	Эритроциты (x10 ¹² /л)	Нв (г/дл)	НСТ (%)	MCV (фл)	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	НбA ₂ (%)	НбF (%)
355-12	52	М	4,29	9,6	30,4	70,9	22,4	31,6	2,0	59,7
356-12	31	М	2,16	5,8	20,1	93,1	26,9	28,9	1,5	67,0
1624-12	42	Ж	3,25	6,9	24,2	74,5	21,2	28,5	1,8	79,2
2589-12	7	М	4,06	8,9	27,5	67,7	21,9	32,4	1,8	63,2
2025-11	2	М	2,21	3,6	12,3	55,7	16,3	29,3	1,9	67,2
2401-11	33	Ж	1,83	5,0	15,6	85,2	27,3	32,1	2,4	21,6
2450-11	25	М	4,38	9,3	30,6	69,9	21,2	30,4	3,9	62,5
М	27		3,15	6,9	22,6	74,0	22,3	30,5	2,3	57,9
m	18		1,10	2,3	7,2	12,2	3,8	1,6	0,8	18,1

С целью выявления особенностей фенотипического проявления талассемической мутации IVS2.1 отдельно проанализированы гематологические показатели у гетерозигот, гомозигот и компаундов по этому патологическому гену. Гематологические показатели носителей талассемического гена IVS2.1 приведены в таблице 6.

Как следует из таблицы 6, у обследованных 5 лиц (4 из них мужского и 1 женского пола) в возрасте от 17 до 49 лет показатель эритроцитов был выше нормы, уровень гемоглобина незначительно понижен у всех обследованных. Во всех случаях отмечалось снижение показателей эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC). Показатель содержания НбA₂ во всех случаях был выше нормы. Уровень фетального гемоглобина у всех обследованных находился в пределах нормы (до 2%).

Гематологические показатели гомозигот по талассемическому гену IVS2.1 приведены в таблице 7.

Согласно данным таблицы 7, из обследованных 7 лиц (5 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 2 до 52 лет, у 3 показатель эритроцитов был в норме, у остальных - понижен. Уровень гемоглобина, показатель гематокрита и эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) у

всех больных были значительно понижены. Содержание НбA₂ было повышено у одного обследованного, а содержание НбF - у всех обследованных в различной степени.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили определить фенотипические проявления наиболее часто встречающихся в Азербайджане талассемических мутаций Codon 8 (-AA), IVS1.6 и IVS2.1 в гетерозиготном, гомозиготном и компаундном состояниях.

Благодарность. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Фонда развития науки при президенте Азербайджанской республики - Грант № - EIF-2011-1(3)-82/46/3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиев Э.Г., Рустамов Р.Ш., Асадов Ч.Д. и др. Гетерозиготное носительство гемоглобина S в Азербайджане. Гематология и трансфузиология 1991; 7: 15-18.
2. Рустамов Р.Ш., Гаибов Н.Т., Ахмедова А.Ю., Кулиева Н.М. Распространение наследственных гемоглобинопатий в Азербайджане. Проблемы гематологии и переливания крови 1981; 9: 12-16.

3. Ширинова Э.А., Ахундова А.М., Токарев Ю.Н. и др. Гемоглобин Е в азербайджанской популяции. Проблемы гематологии и переливания крови 1981; 9: 51-53.
4. Asadov CD, Abdulalimov ER, Mammadova TA, et al. Identification of Two Rare β -Globin Gene Mutations in a Patient with β -Thalassemia Intermedia from Azerbaijan. Hemoglobin 2013; 37:291–296.
5. Asadov C, Hasanova M, Alimirzoeva Z, Mammadova T. Clinical application of recombinant erythropoietin and hydroxyurea in S/ β -thalassemia. Journal of Eurasia 2011;2:56-60.
6. Bianco I, Cappabianca MP, Foglietta E, et al. Silent thalassemias: genotypes and phenotypes. Haematologica 1997; 82:269-80.
7. Cürük MA, Yüregir GT, Asadov CD, et al. Molecular characterization of β -thalassemia in Azerbaijan. Human Genetics 1992; 90:417-419.
8. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. Haematologica 2011; 96:1573-1575.
9. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:11.
10. Galanello R, Perseu L, Satta S, et al. Phenotype-genotype correlation in β -thalassemia. Thalassemia Reports 2011; 1(s2):e6.
11. Hardison RC, Chui DHK, Giardine B, et al. HbVar: a relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gen server. Hum Mutat. 2002;19:225-233
12. Kuliev AM, Rasulov IM, Dadasheva T, et al. Thalassaemia in Azerbaijan. J Med Genet. 1994; 31:209-12.
13. Maryami F, Azarkeivan A, Fallah MS, et al. A Large Cohort Study of Genotype and Phenotype Correlations of Beta-Thalassemia in Iranian Population. Int J Hematol. Oncol. Stem Cell Res. 2015; 9:198-202.
14. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008; 86:480–487.
15. Rund D, Filon D, Strauss N, et al. Mean corpuscular volume of heterozygotes for beta-thalassemia correlates with the severity of mutations. Blood 1992; 79:238-43.
16. Rund D, Oron-Karni V, Filon D, et al. Genetic analysis of β -thalassemia intermedia in Israel: Diversity of mechanisms and unpredictability of phenotype. Am J Hematol. 1997; 54:16–22.
17. Sahu PK, Pati SS, Mishra SK. Genotype-phenotype correlation of β -thalassemia spectrum of mutations in an Indian population. Hematol Rep. 2012; 4:24-27
18. Sankaran VG, Lettre G, Orkin SH, et al. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of hemoglobin disorders. Ann NY Acad Sci. 2010; 1214:47–56.
19. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. Br J Haematol. 2008; 141:276-86.
20. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. Nat Rev Genet. 2001; 2:245-255.

21. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010; 115:4331–4336.
22. Weatherall D, Clegg J. The Thalassemia Syndromes. 3rd ed. Oxford; 1981.

SUMMARY

THE PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF THALASSEMIC MUTATIONS IN AZERBAIJAN

Asadov Ch., Mammadova T., Abdulalimov E., Gafarova S., Aliyeva G.

Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

The aim of this study was to investigate the phenotypic expression of the most common β -globin gene mutations - Codon 8 (-AA), IVS 1.6 and IVS 2.1 in heterozygous, homozygous and compound with HbS in Azerbaijan. In total, 137 homozygous and heterozygous β -thalassemia and S/ β -thalassemia individuals were included to the study. Red blood cell count, hemoglobin, hematocrit and erythrocyte indices were studied. Furthermore, hemoglobin fractions were analyzed by electrophoresis on cellulose acetate films and high performance liquid chromatography. Thalassemic mutation were detected using reverse hybridization method via commercial kits. Increased red blood cell count, decreased erythrocyte indices and high HbA2 was observed in heterozygous individuals causing thalassemia minor. The results obtained during the screening of mutations and analysis of hematological parameters clearly showed that the phenotypic expression of homozygous mutations, on the other hand, varies between different mutations.

Keywords: thalassemia, S/ β -thalassemia, codon, genotype, phenotype.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТАЛАССЕМИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Абдулалимов Э.Р., Кафарова С.Н., Алиева Г.З.

Институт гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипического проявления талассемических мутаций в гетерозиготном, гомозиготном и компаундном состояниях, определение корреляции между генотипом и фенотипом наиболее распространенных мутаций для разработки эффективной тактики лечения больных талассемией путем скрининга их мутаций.

Обследовано 137 больных гомозиготной, гетерозиготной β -талассемией и S/ β -талассемией. Определены показатели содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов. Проведено исследование фракций гемоглобина методами электрофореза на ацетат-целлюлозных пленках и высокоразрешающей жидкостной хроматографии. Талассемические мутации выявлены методом обратной гибридизации с использованием коммерче-

ских китов. У гетерозигот наблюдалось увеличение количества эритроцитов, снижение эритроцитарных индексов и повышение уровня HbA₂, что приводит к талассемии минор. Фенотипическая экспрессия гомозиготных мутаций отличалась при различных мутациях. Результаты, полученные в ходе скрининга мутаций и анализ гематологических показателей выявил, что фенотипическое проявление варьирует между различными мутациями.

რეზიუმე

თალასემიური მუტაციების ფენოტიპური გამოვლინებანი აზერბაიჯანში

ჩ. ასადოვი, ტ. მამედოვა, ე. აბდულალიმოვი, ს. კაფაროვა, გ. ალიევი

ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თალასემიური მუტაციების ფენოტიპური გამოვლინებების შეფასება ჰეტეროზიგოტურ, ჰომოზიგოტურ და კომპაუნდურ მდგომარეობებში, ასევე, ყველაზე გავრცელებულ მუტაციებში კორელაციის დადგენა გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის თალასემიის მკურნალობის ეფექტური ტაქტიკის შემუშავებისათვის მუტაციათა სკრინინგის გზით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 137 ავადმყოფი ჰომოზიგოტური, ჰეტეროზიგოტური β -თალასემიით და S/ β -თალასემიით. განისაზღვრებოდა ერთორციტების და ჰემოგლობინის შემცველობა სისხლში, ჰემატოკრიტის და ერთორციტული ინდექსის მაჩვენებლები. შესწავლილი იყო ჰემოგლობინის ფრაქციები ელექტროფორეზის მეთოდით აცეტატ-ცელულოზურ ფირფიტებზე და

თხევადი ქრომატოგრაფიის მეშვეობით. თალასემიური მუტაციების გამოვლენა ხორციელდებოდა უკუპიბრიდიზაციის მეთოდით კომერციული კიტ-სისტემების გამოყენებით. ჰეტეროზიგოტებში აღინიშნა ერთორციტების რაოდენობის მატება, ერთორციტული ინდექსის დაქვეითება და HbA₂ დონის მატება, რაც იწვევს minor-თალასემიას. ჰომოზიგოტური მუტაციების ფენოტიპური ექსპრესია სხვადასხვა მუტაციასთან განსხვავებული იყო. მუტაციების სკრინინგის მიმდინარეობაში მიღებულმა შედეგებმა და ჰემატოლოგიური მაჩვენებლების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფენოტიპური გამოვლინებანი ვარირებს სხვადასხვა მუტაციებს შორის. მუტაციების ტიპის დროული განსაზღვრა უზრუნველყოფს კლინიკური გამოვლინების პროგნოზირებას და თალასემიით დაავადებულთა მკურნალობის ეფექტური ტაქტიკის შემუშავებას.

ДОНОРСТВО И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ БРАКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Таштемиров К.К., Имангазинов С.Б., Таштемирова О.Г., Егошин В.Л.

Государственный медицинский университет г. Семей, Павлодар, Республика Казахстан

Вопросы обеспечения безопасности вливаний донорской крови и ее компонентов реципиентам по сей день являются одними из самых сложных в трансфузиологии [3,14,15,28]. Основным осложнением гемотрансфузии является трансфузионно-трансмиссивное инфицирование на фоне ухудшения эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифили-

са [9,11,23]. Несмотря на высокий уровень современных методов заготовки, переработки, консервирования и хранения, иммуносерологической диагностики и тестирования крови доноров на наличие инфекции, полностью исключить риск передачи трансфузионно-трансмиссивных инфекций при трансфузиях донорской крови невозможно [2,5,6,12,17]. В связи с

этим, реципиенты крови и ее компонентов оказались в недостаточной мере защищены от трансфузионно-трансмиссивных инфекций [19,24,27]. Большинство исследователей основным источником передачи инфекций считает «бессимптомных» носителей, которые могут быть потенциальными донорами с отсутствием каких-либо проявлений заболеваний [4,7,8]. При этом основным механизмом передачи возбудителей является парентеральный путь [10,18]. Впервые выявленные и вновь возникающие инфекционные заболевания создают угрозу всему мировому сообществу и наносят части населения планеты тяжелый гуманитарный, экономический и социальный ущерб [20,26]. В некоторых странах Центральной Азии распространенность парентеральных инфекций среди доноров почти такая же, как среди населения в целом. Например, распространенность гепатита С среди доноров крови оценивается в 3%, что практически соответствует его распространенности среди населения в целом. Увеличение доли

брака донорской крови по причине ее инфицирования ведет к повышению стоимости услуг служб крови и, естественно, отрицательно сказывается на обеспеченности донорской кровью [21,22].

Целью исследования явилось изучить частоту и структуру брака донорской крови в Павлодарском регионе Казахстана.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ обеспечения инфекционной безопасности донорской крови в Центре крови Павлодарской области (ПОЦК) Республики Казахстан за период 2008-2012 гг. Объект исследования: анкеты доноров, утвержденные приказом Минздрава Республики Казахстан №332 от 08.07.09; данные автоматизированного единого донорского информационного центра (ЕДИЦ) и серологических исследований с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (ВИЧ-инфекция HIV, вирусные гепатиты В и С – HbsAg, HCV, сифилис - Luis выявляли посред-

Таблица 1. Мониторинг данных по отводу доноров до донаций

Показатель	Годы					Всего	p-value
	2008	2009	2010	2011	2012		
Всего обращений для донации крови	13139	15347	16130	16389	15418	76423	<0.001
Допущенные к донации	9790	11910	12642	12928	12053	59323	<0.001
Доля допущенных к донации, % (95% ДИ)	74,5 (73,8; 75,3)	77,6 (77,0; 77,3)	78,4 (77,7; 79,0)	78,9 (78,3; 79,5)	78,2 (77,5; 78,8)	77,6 (77,3; 77,9)	
Количество доноров, отстраненных на этапе отбора до донации крови	3 349	3 437	3 488	3 461	3 365	17100	0.3686
Доля доноров, отстраненных на этапе отбора до донации крови, % (95% ДИ)	25,5 (24,7; 26,2)	22,4 (21,7; 23,1)	21,6 (21,0; 22,3)	21,1 (20,5; 21,7)	21,8 (21,2; 22,5)	22,4 (22,1; 22,7)	
Отстранены врачом на приеме	2 170	2 486	2 655	2 299	1 699	11309	<0.001
Доля отстраненных врачом на приеме, % (95% ДИ)	64,8 (63,2; 68,4)	72,3 (70,8; 73,8)	76,1 (74,7; 77,5)	66,4 (64,9; 68,0)	50,5 (48,8; 52,2)	66,1 (65,4; 66,8)	
Отстранены по результатам первичного лабораторного обследования	499	398	585	790	1 022	3294	<0.001
Доля отстраненных на лабораторном этапе, % (95% ДИ)	14,9 (13,7; 16,1)	11,6 (10,5; 12,6)	16,8 (15,5; 18,0)	22,8 (21,4; 24,2)	30,4 (28,8; 31,9)	19,3 (18,7; 19,9)	
Отстранены по данным ЕДИЦ	504	490	246	372	366	1978	<0.001
Доля отстраненных по данным ЕДИЦ, % (95% ДИ)	15,0 (13,8; 16,3)	14,3 (13,1; 15,4)	7,1 (6,2; 7,9)	10,7 (9,7; 11,8)	10,9 (9,8; 11,9)	11,6 (11,1; 12,0)	
Отстранены по другим причинам	176	63	2	0	278	519	<0.001
Доля отстраненных по другим причинам, % (95% ДИ)	5,3 (4,5; 6,0)	1,8 (1,4; 2,3)	0,06 (0; 0,14)	-	8,3 (7,3; 9,2)	3,0 (2,8; 3,3)	

ством тест-систем Murex (“Biotech Limited”, США) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявление РНК и ДНК донорской крови и ее компонентов проводили в режиме реального времени с использованием наборов производства ЦНИИЭ (Россия). Качество и достоверность результатов обеспечивалось соблюдением правил и условий проведения аналитического и постаналитического этапов лабораторного исследования и контролировалось посредством программы внутрिलाбораторного контроля качества. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов описательной статистики (количественные и качественные). Применяли методы общей статистики (M, σ, процентное распределение) сравнения двух величин по *t*-тесту Стьюдента с определением вероятности различий $p > 0,05$ [16]. Проведено определение 95% доверительных интервалов (ДИ) для пропорций. Оценку распределения случаев по изучаемым временным периодам выполняли с использованием χ^2 -теста Пирсона. Анализ данных проводили в программах MS Excel и R.

Результаты и их обсуждение. В донации крови с 2008 по 2012 гг. участвовали 76423 потенциальных доноров, что составляет, в среднем, 15285 лиц в год. При отборе из числа потенциальных доноров были допущены 59323 (77,6%), а 17100 (22,4%) - не допущены. Из не допущенных 11309 (66,1%) обследованных отстранены на врачебном этапе отбора доноров, 3294 (19,3%) - на этапе лабораторного контроля, 1978 (11,6%) - не допущены по базе данных о потенциальных донорах единого донорского информационного центра (ЕДИЦ), 519 (3%) - по другим причинам (таблица 1).

По данным таблицы 1, число доноров, не допущенных до донации по данным ЕДИЦ, имеет тенденцию к понижению с 504 (15%; ДИ 13,8-16,3% случаев в 2008 г. до 366 (10,9%; ДИ 9,8-11,9% случаев в 2012 г., тогда как доля отстраненных по результатам лабораторного анализа увеличилась с 499 (14,9%; ДИ 13,7-16,1%) случаев в 2008 г. до 1022 (30,4%; ДИ 28,8-31,9%) случаев в 2012 г. Анализ показателей абсолютного брака крови и ее компонентов выявил, что происходит рост числа абсолютного брака, особенно в 2012 г., достигая 1414 случаев (11,7%; ДИ 11,2-12,3%). Доля абсолютного брака, в среднем, составила 5,6% в год ($p < 0,001$) (таблица 2).

В структуре абсолютного брака крови за анализируемый период 209 (6,2%; ДИ 5,4-7,1%; $p < 0,001$) являлись донорами на платной основе и 3140 (93,8%; ДИ 92,9-94,6%; $p < 0,001$) - безвозмездными донорами. В динамике доля платных доноров в структуре абсолютного брака крови в разные годы имеет неустойчивую тенденцию к снижению в сравнении с ростом доли безвозмездных доноров (таблица 3).

Доля инфекций в структуре абсолютного брака при первичном лабораторном контроле за исследуемый период составила 1338 (39,36%; ДИ 37,7-41%; $p < 0,001$). Пик роста выявления трансфузионно-трансмиссивных инфекций после донаций приходится на 2010 г. - 340 (60,6%; ДИ 56,6-64,6%; $p < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 2. Динамика показателей абсолютного брака крови после донаций

Показатель	Годы					Всего	p-value
	2008	2009	2010	2011	2012		
Всего донации	9790	11910	12642	12928	12053	59323	<0,001
Число донаций, от которых заготовленные компоненты крови признаны пригодными к трансфузии	8393	8966	9383	10132	10639	47513	<0,001
Доля донаций, от которых заготовленные компоненты крови признаны пригодными к трансфузии, % (95% ДИ)	85,7 (85,0; 86,4)	75,3 (74,5; 76,1)	74,2 (73,5; 75,0)	78,4 (77,7; 79,1)	88,3 (87,7; 88,8)	80,1 (79,8; 80,4)	
Число донаций, признанных абсолютным браком	361	402	561	611	1414	3349	<0,001
Доля донаций, признанных абсолютным браком, % (95% ДИ)	3,7 (3,3; 4,1)	3,4 (3,1; 3,7)	4,4 (4,1; 4,8)	4,7 (4,4; 5,1)	11,7 (11,2; 12,3)	5,6 (5,5; 5,8)	
Число донаций, признанных относительным браком	1036	2542	2698	2185	0	8461	<0,001
Доля донаций, признанных относительным браком, % (95% ДИ)	10,6 (10,0; 11,2)	21,3 (20,6; 22,1)	21,3 (20,6; 22,1)	16,9 (16,3; 17,5)	0	14,3 (14,0; 14,5)	

Таблица 3. Абсолютный брак крови платные и безвозмездные доноры

Показатель	Годы					Всего	p-value
	2008	2009	2010	2011	2012		
Общее количество абсолютного брака	361	402	561	611	1414	3349	<0,001
из них, донации платные, всего	67	8	47	32	55	209	<0,001
Доля донаций платных из общего количества абсолютного брака, % (95% ДИ)	18,6 (14,5; 22,6)	2,0 (0,6; 3,4)	8,4 (6,1; 10,7)	5,2 (3,5; 7,0)	3,9 (2,9; 4,9)	6,2 (5,4; 7,1)	
из них, донации безвозмездные, всего	294	394	514	579	1359	3140	<0,001
Доля донаций безвозмездных из общего количества абсолютного брака, % (95% ДИ)	81,4 (77,4; 85,5)	98,0 (96,6; 99,4)	91,6 (89,3; 93,9)	94,8 (93,0; 96,5)	96,1 (95,1; 97,1)	93,8 (92,9; 94,6)	

Таблица 4. Трансфузионно-трансмиссивные инфекции в абсолютной структуре брака донорской крови при первичном лабораторном контроле

Показатель	Годы					Всего	p
	2008	2009	2010	2011	2012		
Количество абсолютного брака	361	402	561	611	1414	3349	<0,001
Из них по инфекциям:	147	282	340	296	253	1318	<0,001
Доля инфекций, % (95% ДИ)	40,7 (35,7; 45,8)	70,1 (65,7; 74,6)	60,6 (56,6; 64,6)	48,4 (44,5; 52,4)	17,9 (15,9; 19,9)	39,4 (37,7; 41,0)	
в т.ч. по ВИЧ -1,2	15	27	32	24	19	117	0,1085
доля ВИЧ среди всех браков, % (95% ДИ)	4,2 (2,1; 6,2)	6,7 (4,3; 9,2)	5,7 (3,8; 7,6)	3,9 (2,4; 5,5)	1,3 (0,7; 1,9)	3,5 (2,9; 4,1)	
доля ВИЧ среди инфекций, % (95% ДИ)	10,2 (5,3; 15,1)	9,6 (6,1; 13,0)	9,4 (6,3; 12,5)	8,1 (5,0; 11,2)	7,5 (4,3; 10,8)	8,9 (7,3; 10,4)	
в т.ч. по HBsAg	40	63	84	87	68	342	<0,001
доля HBsAg среди всех браков, % (95% ДИ)	11,1 (7,8; 4,3)	15,7 (12,1; 19,2)	15,0 (12,0; 17,9)	14,2 (11,5; 17,0)	4,8 (3,7; 5,9)	10,2 (9,2; 11,2)	
доля HBsAg среди инфекций, % (95% ДИ)	27,2 (20,0; 34,4)	22,3 (17,5; 27,2)	24,7 (20,1; 29,3)	29,4 (25,2; 34,6)	26,9 (21,4; 32,3)	25,9 (23,6; 28,3)	
в т.ч. по HCV	41	100	152	112	99	504	<0,001
доля HCV среди всех браков, % (95% ДИ)	11,4 (8,1; 14,6)	24,9 (20,6; 29,1)	27,1 (23,4; 30,8)	18,3 (15,3; 21,4)	7,0 (5,7; 8,3)	15,0 (13,8; 16,3)	
доля HCV среди инфекций, % (95% ДИ)	27,9 (20,6; 35,1)	35,5 (29,9; 41,0)	44,7 (39,4; 50,0)	37,8 (32,3; 43,4)	39,1 (33,1; 45,1)	38,2 (35,6; 40,9)	
В т.ч. по сифилису	51	92	72	73	67	355	0,0163
доля сифилиса среди всех браков, % (95% ДИ)	14,1 (10,5; 17,7)	22,9 (18,8; 27,0)	12,8 (10,1; 15,6)	11,9 (9,4; 14,5)	4,7 (3,6; 5,8)	10,6 (9,6; 11,6)	
доля сифилиса среди инфекций, % (95% ДИ)	34,7 (27,0; 42,4)	32,6 (27,2; 38,1)	21,2 (16,8; 25,5)	24,7 (19,8; 29,6)	26,5 (21,0; 31,9)	26,9 (24,5; 29,3)	
По другим причинам*	214	120	221	315	1161	2031	<0,001
Доля по другим причинам, % (95% ДИ)	59,3 (54,2; 64,3)	29,9 (25,4; 34,3)	39,4 (35,4; 43,4)	51,6 (47,6; 55,5)	82,1 (80,1; 84,1)	60,6 (59,0; 62,3)	

В 2008 г. в структуре браков крови случаи сифилиса составили 51 (14,1%; ДИ 10,5-17,7%), среди трансфузионно-трансмиссивных инфекций - 34,7% (ДИ 27-

42,4%) случаев, тогда как в 2012 г. они снизились до 4,7% (ДИ 3,6-5,8%) случаев и 26,5% (ДИ 21-31,9%) случаев, соответственно. ВИЧ-инфекция занимает

Таблица 5. Результаты повторного исследования донорской крови и ее компонентов на трансфузионно-трансмиссивные инфекции

Показатель	Годы					Всего	p-value
	2008	2009	2010	2011	2012		
Первичноположительные на ВИЧ -1,2	15	27	32	24	19	117	0,1085
из них, подтверждено ВИЧ -1,2	1	2	3	3	2	11	0,9525
% (95% ДИ)	6,7 (0; 19,3)	7,4 (0; 17,3)	9,4 (0; 19,5)	12,5 (0; 25,7)	10,5 (0; 24,3)	9,4 (4,1; 14,7)	
Первичноположительные на HBsAg	40	63	84	87	68	342	<0,001
из них, подтверждено HBsAg	40	57	77	68	54	296	0,0094
% (95% ДИ)	100	90,5 (83,2; 97,7)	91,7 (85,8; 97,6)	78,2 (69,5; 86,8)	79,4 (69,8; 89,0)	86,5 (82,9; 90,2)	
Первичноположительные на HCV	41	100	152	112	99	504	<0,001
из них, подтверждено HCV	41	97	106	86	92	422	<0,001
% (95% ДИ)	100	97 (93,7; 100)	69,7 (62,4; 77,0)	76,8 (69,0; 84,6)	92,9 (87,9; 98,0)	83,7 (80,5; 87,0)	
Первичноположительные на сифилис	51	92	72	73	67	355	0,0163
из них, подтверждено на сифилис	50	88	60	59	51	308	0,0038
% (95% ДИ)	98 (94,2; 100)	95,7 (91,5; 99,8)	83,3 (74,7; 91,9)	80,8 (71,8; 89,9)	76,1 (65,9; 86,3)	86,8 (83,2; 90,3)	

3,5% (ДИ 2,9--4,1%) случаев среди всех случаев абсолютного брака и 8,9% (ДИ 7,3--10,4%) случаев среди трансфузионно-трансмиссивных инфекций. Имеется тенденция к снижению доли HIV1 и HIV2 в структуре абсолютного брака крови с 2009 г., когда показатель был 6,7% (ДИ 4,3--9,2%) случаев, а в 2012 г. он составил 1,3% (ДИ 0,7--1,9%) случаев, доля среди инфекционных заболеваний 9,6% (ДИ 6,1--13%) случаев и 7,5% (ДИ 4,3--10,8%) случаев соответственно.

Кровь доноров на наличие трансфузионно-трансмиссивных инфекций с первично положительным результатом исследовали дважды. Данные повторного исследования донорской крови приведены в таблице 5.

Наибольшее количество подтверждений инфицированности доноров отмечалось на маркеры HBsAg, HCV, Luis, реже ВИЧ. В среднем доля подтвержденных результатов на наличие в крови доноров маркеров HBsAg составила 86,5% (ДИ 82,9-90,2%) случаев, HCV - 83,7% (ДИ 80,5--87%) случаев, Luis - 86,8% (ДИ 83,2--90,3%).

Антитела маркеров трансфузионно-трансмиссивных инфекций выявляются чаще у первичных доноров, чем у повторных, постоянно сдающих кровь 5-6 раз в год (таблица 6).

Среди первичных доноров антитела к ВИЧ были выявлены у 111 (0,19%; ДИ 0,15-0,22%) обследуемых, среди повторных доноров - у 6 (0,01%; ДИ 0-0,2%); среди первичных доноров 454 (0,77%; ДИ 0,7-0,84%; $p<0,001$) были инфицированы гепатитом С, 308 (0,52%; ДИ 0,46-0,58%; $p<0,001$) - гепатитом В, 321 (0,54%; ДИ 0,48-0,6%) - сифилисом. У повторных доноров инфекции выявляли значительно реже: у 50 (0,08%; ДИ 0,06-0,11%) - гепатит С, у 34 (0,6%; ДИ 0,04-0,08%) - гепатит В, у 34 (0,06%; ДИ 0,04-0,08%) - сифилис.

Анализ результатов показал, что доля доноров, отстраненных на врачебном этапе отбора, в динамике снижается, но остается достаточно высокой (66,1%). При этом доля платных доноров (209 или 6,2%; ДИ 5,4-7,1%; $p<0,001$) в структуре абсолютного брака крови в разные годы имеет неустойчивую тенден-

Таблица 6. Данные обследования доноров на наличие антител к трансфузионно-трансмиссивным инфекциям в зависимости от кратности участия в донорстве

Маркеры	Количество доноров,		Годы					Всего	p-value
			2008	2009	2010	2011	2012		
			9790	11910	12642	12928	12053		
HIV 1,2	Первичные доноры	абс.	14	25	29	24	19	111	0,1938
		% (95% ДИ)	0,14 (0,07; 0,22)	0,21 (0,13; 0,29)	0,23 (0,15; 0,31)	0,19 (0,11; 0,26)	0,16 (0,09; 0,23)	0,19 (0,15; 0,22)	
	Повторные доноры	абс.	1	2	3	0	0	6	0,3298
		% (95% ДИ)	0,01 (0; 0,03)	0,02 (0; 0,04)	0,02 (0; 0,05)	0	0	0,01 (0; 0,02)	
HBsAg	Первичные доноры	абс.	36	57	76	78	61	308	<0,001
		% (95% ДИ)	0,37 (0,25; 0,49)	0,48 (0,35; 0,60)	0,60 (0,47; 0,74)	0,60 (0,47; 0,74)	0,51 (0,38; 0,63)	0,52 (0,46; 0,58)	
	Повторные доноры	абс.	4	6	8	9	7	34	0,7033
		% (95% ДИ)	0,04 (0; 0,08)	0,05 (0,01; 0,09)	0,06 (0,02; 0,11)	0,07 (0,02; 0,12)	0,06 (0,02; 0,10)	0,06 (0,04; 0,08)	
HCV	Первичные доноры	абс.	37	90	137	101	89	454	<0,001
		% (95% ДИ)	0,38 (0,26; 0,50)	0,76 (0,60; 0,91)	1,08 (0,90; 1,26)	0,78 (0,59; 0,89)	0,74 (0,59; 0,89)	0,77 (0,70; 0,84)	
	Повторные доноры	абс.	4	10	15	11	10	50	0,1847
		% (95% ДИ)	0,04 (0; 0,08)	0,08 (0,03; 0,14)	0,12 (0,06; 0,18)	0,09 (0,03; 0,14)	0,08 (0,03; 0,13)	0,08 (0,06; 0,11)	
Lues	Первичные доноры	абс.	46	83	65	66	61	321	0,0279
		% (95% ДИ)	0,47 (0,33; 0,61)	0,70 (0,55; 0,85)	0,51 (0,39; 0,64)	0,51 (0,39; 0,63)	0,51 (0,38; 0,63)	0,54 (0,48; 0,60)	
	Повторные доноры	абс.	5	9	7	7	6	34	0,8624
		% (95% ДИ)	0,05 (0,01; 0,10)	0,08 (0,03; 0,12)	0,06 (0,01; 0,10)	0,05 (0,01; 0,09)	0,05 (0,01; 0,09)	0,06 (0,04; 0,08)	

цию к снижению на фоне роста доли безвозмездных доноров (3140, или 93,8%; ДИ 92,9-94,6%; $p < 0,001$). Наиболее часто выявляющиеся трансфузионно-трансмиссивные инфекции - гепатиты В и С, суммарно их доля занимает 25,2% среди всех случаев абсолютного брака крови и 64,1% среди трансфузионно-трансмиссивных инфекций, что не противоречит данным литературы [13,25,29]. При этом превалирует распространенность гепатита С (15% от всех случаев брака и 38,2% среди трансмиссивных инфекций) по сравнению с гепатитом В (10,2% и 26%, соответственно). Наименьший показатель подтверждения положительного результата при повторном лабораторном контроле наблюдался при ВИЧ-инфекции (9,4%), что

указывает на применение наиболее чувствительных тест-систем при первичном лабораторном скрининге на ВИЧ. Подтверждается мнение авторов [1] о том, что одним из факторов повышенного риска передачи трансфузионно-трансмиссивных инфекций являются первичные доноры.

Выводы:

1. Доля отстраненных от донаций из числа потенциальных доноров в Павлодарском регионе составила 22,4% ($p < 0,001$), из них 66,1% отстранены на врачебном этапе, 19,3% - на лабораторном этапе и только 11,6% не допущены согласно базе данных единого донорского информационного центра.

2. Отмечается ежегодный рост количества абсолютно-го брака крови, где доля трансфузионно-трансмиссивных инфекций составляет 39,36% ($p < 0,001$).

3. При повторном исследовании из числа выявленных трансфузионно-трансмиссивных инфекций чаще подтверждалось наличие в крови доноров маркеров HBsAg - 86,5% ($p < 0,0094$) случаев, HCV - 83,7% ($p < 0,001$) случаев, Luis - 86,8% ($p < 0,0038$), которые в основном определялись у первичных доноров, реже маркеры ВИЧ - 1,2-9,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Г.Н., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. От нормативов переливания крови на профильную койку – к менеджменту крови пациента. Трансфузиология. 2013; 1: 47–57.
2. Быстрых О.А., Федорова Т. А., Стрельникова Е. В. Современные принципы безопасности переливания эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Анестезиология и реаниматология 2013; 6: 57-59.
3. Голосова Т.В., Бондаренко И.А. Трансфузионные инфекции: эпидемиология, диагностика в службе крови. Вестник службы крови 2007; 1: 16-21.
4. Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Вайсман Д.А., Мадзаев С.Р. Особенности национальной оценки риска передачи инфекций при переливании крови. Вестник Росздравнадзора. 2013; 1: 75–7.
5. Жибурт Е.Б., Попова В.И., Иванова И.В., Рейзман П.В. Скрининг антиэритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. Трансфузиология 2004; 5(4): 72-9.
6. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В. Ключева А.Е., Губанова М.Н. Предпосылка к посттрансфузионному осложнению. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2010; 5(1): 84-8.
7. Зарубин М.В., Саратова О.Е., Кузьменко В.В., Жибурт Е.Б., Организация централизованного тестирования донорской крови на инфекции в иркутской области. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60(1): 43-46.
8. Зубкова Н.В., Филатова Е.В., Зубов С.В. Серологические и молекулярно-генетические маркеры вируса гепатита С у инфицированных доноров. Вопросы вирусологии 2010; 55 (5): 34–6.
9. Имангазинов С.Б., Таштемиров К.К. Результаты лабораторного скрининга донорской крови на инфекционную безопасность. Вестник хирургии Казахстана. Алматы. 2012; 1: 202. Спец. выпуск.
10. Мельникова В.Н., Кириянова Г.Ю., Филиппова О.И. Карантинизация лейкофильтрированных донорских эритроцитов важное звено в обеспечении инфекционной и иммунологической безопасности гемотрансфузий. Трансфузиология 2007; 24(1): 63-4.

11. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Вирусологические показатели повышенной эпидемиологической опасности у лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С. Вопросы вирусологии 2015; 60(2): 38-40.

12. Скорикова С. В., Буркитбаев Ж. К., Савчук Т. Н., Жибурт Е. Б. Распространенность ВИЧ-, ВГС-, ВГВ-инфекции у доноров крови г. Астаны. Вопросы вирусологии 2015; 60(1): 34-36.

13. Филатов Ф.П., Голосова Т.В. Общие принципы национальной концепции вирусной безопасности гемотрансфузий. Гематология и трансфузиология 2001; 3: 84-6.

14. Черепанова Е.А., Шойхет Т.Ю., Елыкомов В.А. Пути снижения брака донорской крови по гепатитам за счет увеличения кратности донорских кроводач. В сборнике научно-практических статей «Трансфузиология в Сибири». Барнаул; 2003: 54-5.

15. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: Всероссийский учебно-научно-методический центр Минздрава РФ; 2003.

16. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2008; 4: 85–9.

17. Ansari S., Szallasi A. Wrong blood in tube: solutions for a persistent problem. Vox Sang. 2011; 100(3): 298-302.

18. Busch M.P., Glynn S.A., Stramer S.L., Strong D.M., Caglioti S., Wright D.J. et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion 2005; 45(2): 254–64.

19. Bush M.P. Closing the windows on viral transmission by blood transfusion. In: Stramer S.L., ed. Blood safety in the new millennium. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks 2001: 33-54.

20. Cecchine G., Moore M. Infectious Disease and National Security: Strategic Information Needs. Santa Monica: RAND Corporation; 2006.

21. Chiaroni J., Legrand D., Dettori I., Ferrera V. Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals. Transfusion 2004; 44(6): 860-4.

22. de Almeida-Neto C., Sabino E.C., Liu J., Bлатыта P.F., Mendrone-Junior A., Salles N.A. et al. Prevalence of serologic markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C virus. Transfusion 2013; 53 (4): 827–34.

23. Enticott J.C., Kandane-Rathnayake R.K. Prevalence versus incidence. Transfusion 2012; 52 (9): 1868–70.

24. Fujii Y., Shibata Y., Miyata S., Inaba S., Asai T., Hoshi Y., Takamatsu J., Tkahashi K., Ohto H., Juji T., Sagawa K. Consecutive national surveys of ABO-

incompatible blood transfusion in Japan. Vox Sang. 2009; 97(3): 240-6.

25. Glynn, S.A., Kleinman S.H., Schreiber G.B., Busch M.P., Wright D.J., Smith J.W., et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. J. Am. Med. Ass. 2000; 284(2): 229-35.

26. Grady C, Fauci AS. The Role of the Virtuous Investigator in Protecting Human Research Subjects. Perspectives in Biology and Medicine 2016; 59(1):122-131.

27. Planitzer C., Modrof J., Kreil T.R. West Nile Virus Neutralization by US plasma-derived Immunoglobulin Products. J. Infect. Dis. 2007; 196(3): 435-40.

28. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. J. Hepatol. 2006; 45(4): 607-16.

29. US Department of Health and Human Services. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington, DC: DHHS; 2013.

SUMMARY

DONATION AND SOME PROBLEMS OF DEFECT OF DONOR'S BLOOD

Tashtemirov K., Imangazinov S., Tashtemirova O., Egoshin V.

State Medical University of Semey, Pavlodar, Kazakhstan Republic

There was analyzed the prevalence of transfusion-transmissible infections among blood donors and its components by examining the monitoring of donor withdrawal to donations, the absolute structure of defect in the Blood Center of Pavlodar region (BCPR) of the Republic of Kazakhstan. The results quality was ensured by the compliance of the rules and conditions of the analytical and post analytical stages of the internal quality control. It is shown that the need to improve the work of a single donor's information center (ED-ITS), because Only 11.6% of potential donors excluded from donation on the first-aid control stage, which increases the risk of transfusion-transmissible infections. The absolute blood defect during the study period increased in 3.9 times mainly due the transfusion-transmissible infections (47.6%), while a large share of both primary and repeated laboratory monitoring have made hepatitis B (64.1%) and C (86.5%). The share of unpaid donors (92.4%) of the total number of absolute defect is higher than paid donors (7.6%). Antibodies HCV, HBSAg, Luis 10 times more frequently detected in primary donors than repeated.

Keyword: donors, donation of blood; transfusion transmissible infections.

РЕЗЮМЕ

ДОНОРСТВО И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ БРАКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Таштемиров К.К., Имангазинов С.Б., Таштемирова О.Г., Егосин В.Л.

Государственный медицинский университет г. Семей, Павлодар, Республика Казахстан

Проведен анализ распространенности трансфузионно-трансмиссивных инфекций среди доноров крови и ее компонентов путем исследования мониторинга отвода доноров до донаций, структуры абсолютного брака в Центре крови Павлодарской области Республики Казахстан. Качество результатов обеспечивалось соблюдением правил и условий проведения аналитического и постаналитического этапов лабораторного исследования и контролировалось программой внутрилабораторного контроля качества. Результаты исследования показали, что необходимо совершенствование работы единого донорского информационного центра, т.к. только 11,6% потенциальных доноров были отстранены от донорства на этапе доврачебного контроля, что увеличивает риск трансфузионно-трансмиссивных инфекций. Абсолютный брак крови за исследуемый период увеличился в 3,9 раз, в основном, за счет трансфузионно-трансмиссивных инфекций (47,6%), при этом большую долю как при первичном, так и повторном лабораторном контроле составили гепатиты В (64,1%) и С (86,5%). Доля безвозмездных доноров (92,4%) от общего числа абсолютного брака выше, чем платных доноров (7,6%). Антитела HCV, HBSAg, Luis в 10 раз чаще выявлены у первичных доноров в сравнении с повторными.

რეზიუმე

დონორობა და დონორული სისხლის წუნის პრობლემები

კ. ტაშტემიროვი, ს. იმანგაზინოვი,
ო. ტაშტემიროვა, ვ. ეგოშინი

ქ. სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პავლოდარი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დონორების სისხლის სტრუქტურის და წუნის პრობლემის შესწავლა ყაზახეთში პავლოდარის რეგიონის მაგალითზე.

ტრანსფუზიით გადამდები ინფექციების გავრცელების აღკვეთის მიზნით, დონორთა შო-

რის ჩატარდა სისხლის და მისი კომპონენტების ანალიზი დონაციაზე ეტაპზე. კვლევა შესრულდა სისხლის ცენტრში პავლოდარის რეგიონში.

კვლევის შედეგების ხარისხი და სარწმუნოება უზრუნველყოფილი იყო ლაბორატორული და ლაბორატორიის შემდგომი გამოკვლევის ეტაპების წესებისა და მოთხოვნების დაცვით და ლაბორატორიის შიდა კონტროლის ხარისხის მუდმივი შემოწმებით. გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ აუცილებელია დონორთა ერთიანი ინფორმაციული ცენტრის მუშაობის სრულყოფა, რადგანაც წინასაექიმო კონტროლის ეტაპზე დონორობაზე უარს იღებს პოტენციურ დონორთა მხოლოდ 11,6%, რაც ზრდის ტრანსმისიურ-ტრანსფუზიური ინფექციების რისკს. საკვლევ პერიოდში სისხლის აბსოლუტური წუნის მაჩვენებელი გაიზარდა 3,9-ჯერ, ძირითადად,

ტრანსფუზიით გადამდები ინფექციების ხარჯზე (47,6%). როგორც პირველადი, ასევე განმეორებითი ლაბორატორული კონტროლის შემთხვევაში, წუნის უდიდესი წილი მოდიოდა B (64,1%) და C (86,5%) ჰეპატიტებზე. უფასო დონორების წილი (92,4%) წუნის მთელ მაჩვენებელთან შედარებით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ფასიანი დონორების (7,6%). HCV, HBsAg, Luis ანტიბიოტები 10-ჯერ უფრო ხშირად გამოვლინდა პირველად დონორებში, ვიდრე მეორადში.

ავტორებს გამოტანილი იქვთ დასკვნა, რომ ყოველწლიურად ტრანსფუზიით გადაცემული ინფექციების მაჩვენებლის ზრდის გათვალისწინებით, აუცილებელია დონორთა შემოწმების ყველა ეტაპზე ლაბორატორიების შიდა კონტროლის ხარისხის გამკაცრება დონორთა შემოწმების ყველა, განსაკუთრებით კი - პირველ ეტაპზე.

СОСТОЯНИЕ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ВЗРОСЛОГО РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ

Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Зиналиева А.Н., Ниязалина Л.У., Нагметова А.Б.

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова,
Актобе, Казахстан*

Ключевым фактором, способствующим изначально формированию здоровья населения и оптимального алиментарного статуса, является характер и особенности питания [7,8,12]. Приоритетным направлением нутрициологии на современном этапе является изучение фактического питания отдельных групп населения, оценка причинно-следственных связей между питанием и состоянием здоровья, обоснование и реализация практических мероприятий по рационализации питания [2,9,14]. Рациональное питание способствует усилению защитных реакций организма в ответ на неблагоприятные воздействия внешней среды, сохраняет здоровье, играет значимую роль в поддержании организма в оптимальном физиологическом состоянии, сохранении высокой работоспособности, увеличении продолжительности жизни и борьбе со многими неблагоприятными факторами окружающей среды [1,3]. Оценка состояния питания, выявление возможного дефицита или избытка отдельных нутриентов имеет многоцелевую направленность и является одной из важнейших задач государственной политики в области питания, направленной на формирование здорового и трудоспособного поколения.

Фактическое питание - один из ведущих факторов, оказывающий влияние на состояние здоровья населения. Оценка фактического питания включает в себя изучение потребления продуктов питания, условий и

режима питания, а также оценку его соответственно физиологическим нормам в качественном и количественном отношении, по химическому составу и энергетической ценности рациона [4,10]. Таблицы химического состава пищевых продуктов являются одним из важнейших документов, используемых в работе по рационализации питания населения. На их основе осуществляется оценка фактического питания, благодаря им возможно проследить содержание макро- и микронутриентов в приготовленных блюдах и в дальнейшем оптимизировать рацион согласно физиологическим нормам [5,6,13].

Несбалансированность пищевых веществ, резко выраженный дефицит микронутриентного состава в рационе питания способствуют снижению адаптационно-защитных механизмов организма, оказывают отрицательное влияние на здоровье и повышают риск заболеваемости [11]. На основе изучения фактического питания представляется возможным наиболее реально и эффективно применить принципы сбалансированности при организации питания различных групп населения.

Целью исследования явилось изучение состояния фактического питания взрослого работающего населения с расчетом химического состава и энергетической ценности блюд.

Материал и методы. Опрос проводился посредством Анкеты изучения фактического питания. Рассмотрены такие параметры, как соблюдение принципов здорового образа жизни в области здорового питания, режима питания, состояния суточного рациона и продуктов, нарушающих метаболический статус организма, а также вопросы, отображающие отношение интервьюируемого к своему здоровью и информированность его о признаках и распространении неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваниях (железодефицитная анемия, ожирение, йод дефицитные состояния). Первый раздел включал в себя следующие вопросы: кратность приема пищи, режим питания, часто употребляемая категория продуктов, вопросы, связанные с вредными привычками респондентов. Во втором разделе уделялось внимание состоянию здоровья рабочих (обращаемость к врачу, самооценка состояния здоровья, наличие у опрашиваемых основных симптомов алиментарно-зависимых заболеваний).

Изучение питания проводилось методом 24-часового воспроизведения питания. Преимущества этого метода заключаются в сравнительной простоте в сочетании с точностью и достоверностью результатов. Сущность метода заключается в том, что интервьюеры опрашивают респондентов об их питании за последние 24 ч. и заносят полученные данные в соответствующие формы. При этом фиксируются название продукта, блюда или напитка, их состав, способ приготовления и кулинарной обработки, количество съеденной порции блюд. Однако, большинство респондентов допускают ошибки при оценке количества потребляемой пищи, что может привести к получению недостоверной информации. В связи с этим разработан альбом цветных фотографий продуктов и блюд, включая некоторые национальные блюда и напитки. В альбом включены фотографии хлебобулочных изделий, салатов, различных видов первых и вторых блюд, фруктов, овощей, напитков. Каждый продукт представлен одновременно в двух или трех вариантах, отличающихся по величине и массе. В момент опроса демонстрируются фотографии продуктов и блюд и предлагается выбрать подходящий вариант. В приложении к альбому имеются данные о калорийности и химическом составе каждого пищевого продукта, которые необходимы для оценки обеспеченности организма энергией и нутриентами. День опроса, установленный методом случайной выборки, не должен быть праздничным или экстраординарным. После сбора исчерпывающей информации о суточном питании производится компьютерный расчет нутриентного состава каждого приема пищи или составляется единый список продуктов, съеденных за сутки, и осуществляется его расчет. В последнем случае все повторяющиеся продукты количественно суммируются. Компьютерный расчет производился при помощи компьютерной программы «Диета» (Астана, 2011 г.).

Проанкетировано 299 рабочих производств, проживающих в Западном регионе Казахстана. В зависимости от тяжести труда, мужчины отнесены к III группе интенсивности труда (слесари), женщины – ко II группе интенсивности труда (операторы, технические работники).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SAS версия 9.2.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных выявил, что кратность приема пищи составила в основном 3-4 раза в день у 268 (89,5%), 1-2 раза в день питались 17 (5,6%), более 4-х раз – 14 (4,9%) опрошенных.

Промежуток между приемами пищи, в среднем, составил 5-6 часов у 211 (70,5%) опрошенных, 34 (11,4%) питаются более чем через 6 часов, 43 (14,3%) - через 3-4 часа и 11 (3,8%) - через 1-2 часа.

Не позавтракав на работу идут 182 проанкетированных, что составило 61%, редко завтракают 77 (25,7%) и 40 (13,3%) рабочих всегда завтракают.

Непосредственно перед сном ужинают 26,7% (80 из 299), стараются принимать пищу за 2-3 часа до отхода ко сну большинство опрошенных - 219 (73,3%).

Согласно результатам опроса, наиболее сытным приемом пищи в течение дня по физиологическим нормам считается обед, что и отмечалось 188 (62,9%) рабочими, 88 (29,5%) проанкетированных как наиболее сытный отметили ужин и 23 (7,6%) - завтрак.

Наиболее употребляемыми продуктами питания рабочих являются хлебобулочные и крупяные изделия – 54,3% (что соответствует нормам рационального питания); треть рациона составляют мясо и мясные продукты (33,3%), рыба и рыбные продукты представлены в рационе у 4,8%, фрукты и овощи – у 3,8%, по 1,9% в рационе составили молоко, молочные продукты и кондитерские изделия.

Из всех респондентов 88 (29,5%) курят и 40 (13,3%) - употребляют алкоголь, остальные не имеют вредных привычек.

Большинство рабочих свое здоровье оценивают как хорошее и удовлетворительное – 94 (31,5%) и 176 (59%) опрошенных, соответственно, неудовлетворительным – 17 (5,7%), остальные 12 (3,8%) затрудняются ответить. В течение последних трех месяцев к врачу обращались 83 (27,6%) респондента.

При анкетировании обращалось внимание на наличие у опрашиваемых некоторых симптомов алиментарно-зависимых заболеваний. Анализ полученных результатов

выявил: кровоточивость десен - у 94 (31,4%) опрошенных, кариес - у 91 (30,5%), тошноту отмечали 57 (19%), потерю аппетита - 51 (17,1%), трещины в уголках рта - 34 (11,4%), бледность конъюнктивы глаз - 54 (18,1%), 85 (28,6%) опрошенных отмечали одышку при физической нагрузке, на раздражительность, беспокойство, плохой сон жаловались 97 (32,4%) опрошенных, на непереносимость яркого света - 80 (26,7%) рабочих, снижение сумеречного зрения - 77 (25,7%), сухость кожи и ломкость ногтей - 54 (18,1%), гнойные заболевания кожи - 14 (4,8%), усталость, слабость, боли в икроножных икрах, в среднем, выявлены у 105 (35,2%) рабочих, периодические боли в правом подреберье отметили 48 (16,2%), в эпигастральной области - 26 (8,6%) рабочих, понижение работоспособности, как физической, так и умственной отмечали четверть опрошенных - 82 (27,6%) и 54 (18,1%), соответственно.

Простудными заболеваниями 1-2 раза в год болели 182 рабочих, что составило 61%, не болели - 108 (36,2%), болеющих более 3 раз в год было 9 (2,8%). Не обращались к врачу при недомогании 194 (64,8%) опрошенных, обращались - 105 (35,2%). Всегда берут лист нетрудоспособности при заболевании 94 (31,4%) опрошенных. 10% всех проанкетированных рабочих (n=30) отмечали наличие патологии органов и систем и получали лечение; наиболее часто отмечали патологию желудочно-кишечного тракта (18,09%) и органов зрения (20%).

Произведя расчет химического состава рациона рабочих, можно дать характеристику суточного потребления энергии, белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов. Полученные результаты сопоставлены с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Казахстан (методические рекомендации, Астана, 2012 г.) [2].

Энергетическая ценность рациона мужчин, в среднем, составила (2848±1748,9) ккал при норме 3200-3300 ккал для III группы интенсивности труда, возрастной категории 30-60 лет. Содержание белка в суточном рационе мужчин, в среднем, составило 113,9±64,8 г при норме 100 г (16% от суточной энергопотребности, при норме 12,5%). Содержание жира составило 36% (физиологическая норма - 28%) от суточной энергоценности рациона - 114,7±98,6 г, при норме - 100 г. Среднее потребление углеводов - 340,1±198,4 г при физиологической потребности 476 г соответственно. Доля их в энергетической ценности рациона составила 48%, что значительно ниже физиологической потребности (59,5%).

Согласно результатам данного исследования, калорийность суточного рациона женщин составила, в среднем,

3046,1±1978,6 ккал в день, что выше нормы потребления (2150-2200 ккал в день для II группы интенсивности труда, возрастной категории 30-60 лет). Среднее потребление белка у обследованных женщин составило 114,0±73,9 г в день, т.е. 15% от суточной энергопотребности, соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ, за счет белкового компонента должно обеспечиваться 12,5% суточной энергии, в норме физиологическая потребность в белке для женщин должна равняться 67,0. Среднесуточное потребление жира составило 115,8±10,8 г в день, т.е. 34% от общей энергопотребности. Согласно рекомендациям, общее количество жира не должно превышать 28-30% от энергетического состава: количество жира в пищевых продуктах для женщин должно составлять 67,0 г. Среднее потребление углеводов у женщин - 386,9±231,0 г в день, что составило 51% от общих энергопотребностей. Согласно рекомендациям, углеводы должны обеспечивать от 55% до 65% (59,5%) необходимой суточной энергии. Согласно нормативам Республики Казахстан для женщин количество углеводов, поступающих с продуктами питания должно составлять 320 г в сутки. Полученные результаты: у работниц производства содержание всех макроэлементов в рационе выше нормативов, однако имеет место их выраженный дисбаланс.

Для изучения минерального состава рациона взрослого населения Западного Казахстана в продуктах питания определяли следующие минеральные вещества: кальций, фосфор, натрий, калий, магний, железо.

Среднесуточное поступление с питанием натрия у взрослых - 2,5 г - у мужчин и 3,0 г - у женщин, что почти в 2 раза выше рекомендованной нормы (1,5 г в день). Среднесуточное потребление калия составило 8,0 г у мужчин и 7,7 г у женщин при норме 5 г (в 1,5 раза больше). Усвояемость этих минеральных веществ из смешанного рациона составляет 90-95%. Потребление с продуктами питания фосфора выше в 3,5 раза физиологической нормы: 2500 мг мужчинами и 2561 мг женщинами при норме - 700 мг (усвояемость его составляет 30-50%). Верхний допустимый уровень для указанных минеральных веществ не установлен. Потребление кальция было 1170 мг/день у мужчин и 1226,7 мг/день у женщин при норме потребления - 1000 мг (средний уровень усвояемости равен 30-40% из смешанного рациона). Употребляемые продукты питания содержат магний в значительных количествах. Содержание магния в суточном рационе составляет 793,3 мг и 891,8 мг, при норме - 220-260 мг, однако усваивается 30%. Среднесуточное содержание железа в употребляемых продуктах составило 84,6 мг у мужчин и 92,5 мг/день у женщин. Однако, следует учитывать, что всасывание железа в кишечнике из пищевых продуктов максимально из мяса - 25%, зерновых, круп, овощей и фруктов - 5%, молочных продуктов и яиц - 2-3%. Соответственно, у мужчин суточная потребляемость

Таблица. Химический состав и энергетическая ценность рациона рабочих

Параметры	Мужчины		Женщины	
	Итого	Стандартное отклонение	Итого	Стандартное отклонение
Общая масса (брутто)	2119,813	1058,802	2280,511	1353,876
Вода, мл	1359,931	671,0473	1459,455	891,2776
Сухие вещества, г	704,7663	421,3667	767,6148	449,4669
Белки, г	113,9279	64,84842	114,0095	73,95076
Углеводы, г	340,0788	198,3688	386,8982	231,0081
Жиры, г	114,7296	98,65544	115,8383	110,8156
Моносахариды, г	135,5371	131,3288	129,0029	105,3638
Крахмал, г	195,4991	117,8898	246,7308	152,282
Лактоза, г	5,558564	7,427287	5,474737	8,515838
Сахароза, г	2,466667	5,094545	3,798947	14,1639
Клетчатка, г	26,86692	21,76991	27,86005	16,87149
Зола (Общее), г	28,22521	18,16755	28,655	18,35889
NaCl	0,331436	0,7168	0,509789	1,545451
Na, мг	2498,991	2211,136	3082,041	2818,463
K, мг	8036,464	5131,454	7727,342	5033,07
Ca, мг	1169,966	670,2664	1226,708	736,5561
Mg, мг	793,3267	448,1489	891,8674	525,0191
P, мг	2500,868	1495,217	2561,477	1527,544
Fe, мг	84,60408	52,70696	92,51547	55,61218
Витамин А, мг	2,640205	7,007362	0,844237	3,8162
Витамин В1, мг	1,429179	1,022018	1,563289	1,13705
Витамин В2, мг	2,980462	3,068605	2,459105	2,262202
Витамин РР, мг	30,84054	20,98681	30,42466	20,84298
Витамин С, мг	109,4541	115,0907	90,71079	101,5004
Калорийность, ккал	2848,594	1748,959	3046,177	1978,644

в железе - 12,7 мг при норме 10 мг/день, удовлетворяется, у женщин в 1,3 раза ниже - 13,8 мг при норме 18 мг. Содержание определяемых витаминов (А, В1, В2, РР, С) было незначительно выше нормы, в пределах верхних допустимых уровней потребления (таблица).

Таким образом, питание рабочих производств Западного Казахстана не рациональное, хотя кратность приема пищи составляет 3-4 раза, промежутки между ними, в среднем, равны 5-6 часам, большинство опрошенных стараются ужинать за 2-3 часа до отхода ко сну, однако около четверти едят непосредственно перед сном. Около 2/3 проанкетированных рабочих самым сытным приемом пищи считают обед, что соответствует физиологическим нормам. Питание рабочих не является сбалансированным, поскольку не отмечается оптимального соотношения пищевых продуктов, со значительным преобладанием белково-жирового компонента. Доля белка в суточной энергетической ценности рациона опрошенных составляет 16% у мужчин

и 15% у женщин соответственно, хотя в норме должна равняться 12,5%. Жиры покрывают 36% у мужчин и 34% у женщин от необходимой суточной энергии, при норме 28%. Содержание углеводов в потребляемых пищевых продуктах значительно снижено и составляет 48% у мужчин и 51% у женщин при физиологической норме 59,5%. Соотношение белков, жиров и углеводов у мужчин составляет 1:1:3; у женщин – 1:1:3,4 при оптимальном соотношении 1:1:4.

Рассчитав химический состав и энергетическую ценность блюд суточного рациона рабочих, следует заключить, что суточная калорийность рациона мужчин ниже физиологических норм в пределах 400 ккал, в то время как у женщин наоборот значительно превышает на 800 ккал.

Выявлен дисбаланс поступления минеральных веществ: натрий и калий поступают с продуктами питания в организм, в среднем, в 1,5 раза больше реко-

мендованных физиологических норм, однако верхний допустимый уровень для них не установлен. Кальций, напротив, представлен в 2 раза ниже физиологических норм, что подтверждается опросом, т.к. молоко и кисломолочные продукты, богатые кальцием, присутствуют в рационе лишь у 2% опрошенных. Магний и фосфор хотя и потребляются со смешанным рационом в значительных количествах, с учетом усвояемости соответствуют физиологическим нормам. Немаловажное значение играет сбалансированность кальция, фосфора и магния в рационе, необходимая для лучшего усвоения этих минеральных веществ. Ввиду сниженных показателей кальция соотношение Са:Р равно 1:1,6 (при оптимальном соотношении 1:1,5), Са:Мг – 1:0,5 (что соответствует норме). Содержание железа в продуктовом наборе составляет в среднем 88 мг, однако учитывая, что организмом усваивается лишь 10-20%, фактически суточная потребность в железе у мужчин удовлетворяется в пределах физиологических норм, а у женщин ниже нормы в 1,3 раза.

Необходимо отметить, что основу суточного рациона составляют хлебобулочные и крупяные изделия (54,3%), мясо и мясные продукты (33,3%), рыба и рыбопродукты – 4,8%, овощи и фрукты (3,8%), молоко и молочные продукты употребляются в очень пониженных количествах (1,9%). Среди признаков алиментарно-зависимых заболеваний по частоте преобладают усталость, слабость, боли в икроножных мышцах – 35,2%, раздражительность, беспокойство, плохой сон – 32,4%, кровоточивость десен – 31,4%, кариес – 30,5%. Из обследованных респондентов только 10% осведомлены о наличии у них той или иной патологии, 90% - не имеют понятия. Более 1/3 проанкетированных находятся в группе риска по развитию алиментарно-зависимых неинфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян Л.Р., Авагян К.К., Мкртчян С.Г. Влияние фактического питания на состояние здоровья молодежи. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XIII междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК; 2012.
2. Айджанов М.М., Шарман А., Бекшин Ж.М. и др. Методические рекомендации «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Казахстан». Утв. Главным государственным санитарным врачом РК «22» мая 2012 г. Астана: 2012; 54.
3. Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Тусупкалиев Б.Т., Зиналиева А.Н. Фактическое питание взрослого и детского населения Актюбинской области Республики Казахстан. Вопросы питания 2013; 82(2):58-62.
4. Никитюк Д.Б. Применение антропометрического подхода в практической медицине: некоторые клинико-антропометрические параллели. Вопросы питания 2007; 4: 26-30.

5. Пилат Т.Л., Истомина А.В., Батурич А.К. Питание рабочих при вредных и особо вредных условиях труда. История и современное состояние. М.: 2006; 240.
6. Сазонова О.В. Оценка риска дефицита потребления белка, витаминов и минеральных веществ взрослым населением Самары. Вопросы питания 2011;2: 25-27.
7. Салханова А.Б., Берденова Г.Т., Килыбаева Б.А. Современные подходы к изучению питания населения. Гигиена, эпидемиология и иммунобиология 2009; 1(39): 38-42.
8. Шарманов Т.Ш. Питание – важнейший фактор здоровья человека. Алматы: Асем-Систем; 2010: 480.
9. Avstrieviskikh, A., Koltun, V., Spirichev, V., Trikhina, V. Nutritional factor in ensuring health and reliability increase of professional activities of industrial workers. Foods and Raw Materials 2015; 3 I(1): 86-96.
10. Global nutrition report. Actions and accountability to advance nutrition and sustainable development. 2015.
11. Kanerva N., Kronholm E., Partonen T. et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. Chronobiol. Int. 2012; 29(7): 920-927.
12. Rinat Ratner G., Paulina Hernández J., Jorge Martel A., Eduardo Atalah S. Food quality and nutritional status in university students of eleven Chilean regions. Rev Med Chile. 2012; 140: 1571-1579.
13. Shailong C.N., Ugwuona F.U. Food Sources and Roles of Dietary Fibres in Physiological Functioning and Disease Prevention in Human. Journal of Home Economics Research. 2011; 14: 141-150.
14. Wahlqvist M.L. Requirements for healthy nutrition: integrating food sustainability, food variety and health. J. Food Sci. 2004; 69(1): 16-18.

SUMMARY

STATE OF ACTUAL FOOD ADULT WORKING POPULATION

Bermagambetova S., Karimov T., Zinalieva A., Niazalina L., Nagmetova A.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The aim of our study was to investigate the actual nutritional status of industrial workers; chemical composition, nutritional and energetic value of the daily food intake of 299 workers in western Kazakhstan. We used a food frequency questionnaire with 24-hour recall to get comprehensive information on the daily diet. Computer calculation was conducted for assessing dietary intake. We carried out calculation of daily food intake, nutrient chemical composition and calorific value by means of a computer program "Diet" (Astana, 2011). It was found that the consumptions of healthier foods is insufficient, food intake is not balanced, with a significant prevalence of protein and fat component. The specific recommenda-

tions were made in order to improve the dietary habits of workers.

Keywords: daily diet, industrial workers, dietary habits.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ВЗРОСЛОГО РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ

Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Зиналиева А.Н., Ниязалина Л.У., Нагметова А.Б.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Целью данного исследования явилось изучение фактического питания, химического состава и энергетической ценности пищевого рациона 299 производственных рабочих, проживающих в Западном регионе Казахстана.

Изучение питания проводилось методом 24-часового воспроизведения питания согласно Анкеты изучения фактического питания. После сбора исчерпывающей информации о суточном питании был произведен компьютерный расчет нутриентного

состава продуктов, съеденных за сутки, химического состава и калорийности при помощи программы «Диета» (Астана, 2011 г.). В результате исследования питания рабочих выявлена несбалансированность пищевого рациона, отсутствие оптимального соотношения пищевых продуктов в суточном рационе, значительное преобладание белково-жирового компонента. Определён сбалансированный пищевой рацион, соответствующий по составу оптимальной потребности рабочего в основных пищевых веществах.

რეზიუმე

ზრდასრული დასაქმებული მოსახლეობის ფაქტიური კვების მდგომარეობა

ს. ბერმაგამბეტოვა, ტ. კარიმოვი, ა. ზინალიევა,
ლ. ნიაზალინა, ა. ნაგმეტოვა

მ. ოსპანოვის სახ. დასავლეთ-ყაზახეთის სა-ხელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
აკტობე, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ზრდასრული, დასაქმებული მოსახლეობის ფაქტიური კვების მდგომარეობის შეფასება კერძის ქიმიური და ენერგეტიკული ღირებულების გათვლით. განალიზებულია ქ. აქტაუს 299 წარმოებაში დასაქმებული პირი. კვების შეფასება ხდებოდა კვების 24-საათიანი აღდგენის/აღწერის მეთოდით ფაქტიური კვების შემსწავლელი ანკეტის გამოყენებით. 24-საათიანი კვების შესახებ ამომწურავი ინფორმაციის შეკრების შემდეგ ხდებოდა პროდუქტების

ნუტრიენტული და ქიმიური შემადგენლობის კალორიულობის გამოთვლა კომპიუტერული პროგრამის «დიეტა» (ასტანა, 2011) გამოყენებით. ქ. აქტაუს ზრდასრული, წარმოებაში დასაქმებული პირების კვების რეჟიმის და შემადგენლობის შესწავლის შედეგად გამოვლინდა, რომ მათი კვება არარაციონალური და დაუბალანსებელია: არ გამოვლინდა საკვები პროდუქტების რაციონალური განაწილება, კერძოდ, აღინიშნება ცილოვანი და ცხიმოვანი კომპონენტების სიჭარბე.

CHARACTERISTICS OF RAT LIVER EXPOSED TO NANOPARTICLES OF LEAD COMPOUNDS

Omelchuk S., Aleksijchuk V., Sokurenko L., Blagaia A., Prudchenko S.

Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

As is known, the human digestive organs are essential in the life of the organism. Today, there are many diseases of the digestive system [5,6], and the most common one is toxic liver damage. Recently, much emphasis is placed on environmental contamination by lead and other heavy metals [2,9-12], particularly its nanoparticles. Currently, there is little data in the literature on the changes in the liver caused by the action of lead nanoparticles. In previous studies, the effect of lead nanoparticles on the liver ALT, AST enzymes are investigated. [4,8]. This study is a fragment of a comprehensive research project «Scientific substantiation of the prevention of negative effects of lead on the body», which is conducted by the employees of the Department of Nutrition Hygiene of Bogomolets NMU.

The objective was to estimate the macroscopic and microscopic changes in the structural elements of the rat liver, changes in its fatty acid composition, and blood biochemical changes under the effect of nanoparticles of lead compounds.

Material and methods. The research was conducted on 60 male Wistar rats that weigh in the range of 160-180 g. The animals under studied were kept in vivarium conditions on a standardized diet with drinking tap water ad libitum. The experiment was conducted in accordance with European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

The animals under studied were injected via intraperitoneal administration daily for 5 times per week (i.e. modeling of a working week). The experimental animals were divided into 4 groups with 15 animals in each group.

Animals from the I group (PbS_{nanol}) were administered with colloid solution of 10 nm Lead Sulfide nanoparticles at doses of 1.08 mg/kg body weight (recalculated by lead – 0.94 mg/kg b.w.). Animals from the II group (PbS_{nanol2}) were administered with colloid solution of 30 nm Lead Sulfide nanoparticles at doses of 1.08 mg/kg body weight (recalculated by lead – 0.94 mg/kg b.w.). Animals from the III group (Pb(NO₃)₂) were administered with solution of ionic Lead Nitrate at doses of 1.5 mg/kg body weight (recalculated by lead – 0.94 mg/kg b.w.). Animals from the IV (control) group were administered with 1 ml of normal saline solution. Animals under studied were injected for 30 times during the 6 weeks period. All the animals were euthanized via decapitation in mild ether anesthesia after exposition period. The blood and liver of the experimental animals were test materials. Their general state, behavior,

average body weight, absolute and relative liver weights were the subjects of research.

Light microscopy. We investigate the experimental animals' histological specimens of fixed preparations liver. Their general morphology was studied on azure-II-eosine Giemsa stained specimens. Schiff's reagent was used for acid and neutral mucopolysaccharide (PAS-reaction). Van Gieson's stain was used to determine the presence of the connective tissue in the liver. Gallocyanine was used for the quantitative cytophotometric determination of nucleic acids (NA), as gallocyanine-chrome alum complex is closely associated with NA [3,7]. Sectional area of the cell nucleus (N area), the specific optical density of the cell nucleus (N DM, ODU, optical density unit) were determined in the preparations of Einarson stained 30 cells. Content of NA was calculated in the reconstructed volume of the cell nucleus (N Coef NA) for the extrapolation of measurement results in the square of section (Formula 1) [7]:

$$N \text{ Coef NA} = N \text{ IntDen}^{\frac{3}{4}} \cdot \text{area N} \sqrt{(N \text{ area}/\pi)}$$

Sectional area of the cell cytoplasm (C area, mm²), the specific optical density of the cell cytoplasm (C DM, ODU (optical density unit)), NA content in the reconstructed volume of the cell cytoplasm (by the formula similar to 1) (C Coef NA) were determined during studying the cytoplasm of cells. Index, typical of nuclei of lymphocytes presented in the organ stroma, adopted by the unit was used as a reference starting point for NA content evaluation.

Total protein, albumin, glucose, total lipids, cholesterol, triglycerides blood serum levels and ALT, AST activities were determined by Vitros-250 biochemical analyzer. Enzymes activity in the blood serum was studied by colorimetric method. Biochemical studies are presented according to the International System of Units recommended for use in clinical laboratory practice.

Lipid metabolism disorders were studied by gas-liquid chromatography. 10 most informative fatty acids (FA) have been identified in the spectrum of lipids. Saturated fatty acids (SFAs) were C14:0 myristic, C15:0 pentadecanoic, C16:0 palmitic, C17:0 margarine, C18:0 stearic FA. Unsaturated fatty acids (UFAs) were C16:1 palmitoleic, C18:1 oleic acid, C18:2 linoleic, C20:3 triene, C20:4 arachidonic FA. Linoleic, triene, and arachidonic are polyunsaturated fatty acids (PUFAs) of these FA. FA content indicators were identified by comparison with the standard samples peaks retention time by the chromatograph. Quantitative evalu-

ation of rat liver, FA was carried out by normalizing peaks planes of FA methylated derivatives, and its composition was determined as a percentage.

The results of average body and liver weights, biochemical parameters, and lipid metabolism were evaluated by variational statistics using t-Student and Fisher test, after confirming the normality of distribution. The quantitative attributes were described by parametric characteristics: – the average meaning (M) and the mean square error (m) in conjunction with the processing of the obtained results by the variation statistics method [1].

Results and their discussion. The experiment has found that the lead compounds intake during the experiment caused no clinical signs of toxicity. All animals under studied were still moving, and willingly taking food after 6 weeks. The results of the experiment indicated that the animals' average body weight in all three experimental groups were significantly lower ($p \leq 0.05$) compared with the corresponding animals in the control group (Table 1). Absolute and relative liver weight of experimental groups that received Lead Nitrate and Lead Sulfide nanoparticles increased significantly compared with the control groups (Table 1).

Biochemical analysis of blood serum reflects the morpho-functional state of the liver, and include tests to assess the total liver function (ALT, AST), as well as protein metabolism function (total protein, albumin, urea), lipids metabolism function (total lipids, triglycerides, cholesterol) and carbohydrates metabolism function (blood serum glucose).

After 6 weeks of the administration of test substances, concentration of total lipids and cholesterol, total protein and albumin in the test groups have decreased, but triglycerides and glucose have risen (Table 2). The glucose concentration in rats of the II and III groups increased significantly (4.68 ± 0.33 mmol/l and 5.47 ± 0.18 mmol/l, respectively) compared with the control group (4.08 ± 0.33 mmol/l) and the I group of animals (4.07 ± 0.35 mmol/l) (Table 2).

The level of total lipids serum is one of the indicators of the functional changes requiring nutritional correction. The concentration of total lipids in animals of I, II and III groups were significantly lower than the control group (3.6 ± 0.4 g/l), and the level in the I group was significantly higher, than the II group (Table 2).

Table 1. Body and liver weight of experimental animals after 30 doses administration of the studied preparations ($M \pm m$), $p \leq 0.05$

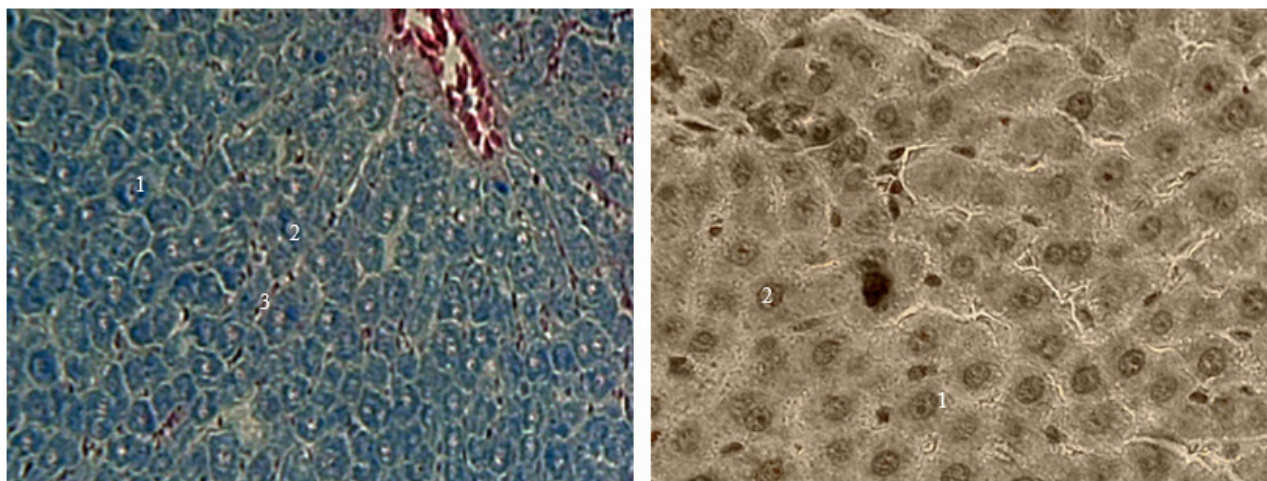
Indices	Control (n=15)	I group (PbS _{nanol}) (n=15)	II group (PbS _{nanol2}) (n=15)	III group (Pb(NO ₃) ₂) (n=15)
Absolute liver weight, g	7.28±0.23	7.44±0.2 ^{3,2}	8,54±0.18 ^{1,4}	8,26±0.14 ¹
Relative liver weight, %	3.00±0.08	3.35±0.06 ^{1,2,3}	3.75±0.06 ^{1,4}	3.73±0.05 ¹
Average body weight of experimental animals, g	232.5±0.84	222.0±5.5 ¹	226.1±4.6 ¹	221.8±4.8 ¹

notes: ¹ – statistically significant differences compared with the control group ($p \leq 0.05$), ² – statistically significant differences compared with the second group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 30 nm ($p \leq 0.05$), ³ – statistically significant differences between the indices of animals exposed to nanoparticles of Lead Nitrate ($p \leq 0.05$), ⁴ – statistically significant differences compared with the first group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 10 nm ($p \leq 0.05$)

Table 2. Changes in protein and carbohydrate metabolism in the blood serum of experimental animals ($M \pm m$), $p \leq 0.05$

Indices	Control	I group (PbS _{nanol}) (n = 15)	II group (PbS _{nanol2}) (n = 15)	III group (Pb(NO ₃) ₂) (n = 15)
Total protein concentration, g/l	87.4±1.3	74.5±2.07 ¹	70.8±3.7 ¹	71.3±2.7 ¹
Albumin concentration, g/l	44.1±2.1	38.3±2.1 ¹	40.9±2.3	38.5±1.7 ¹
Albumin content,%	54.1±1.0	51.7±3.2	58.9±4.3	54.5±3.1
Glucose concentration, mmol/l	4.08±0.33	4.07±0.35 ³	4.68±0.33 ^{1,3}	5.47±0.18 ¹
Total lipids concentration, g/l	3.6±0.4	1.5±0.1 ^{1,2}	1.2±0.1 ^{1,4}	1.3±0.1 ¹
Cholesterol concentration, mmol/l	2.4±0.07	1.9±0.2 ¹	1.5±0.2 ¹	1.5±0.2 ¹
Triglycerides concentration, mmol/l	1.3±0.2	1.9±0.4 ¹	1.8±0.2 ¹	1.5±0.3

notes: ¹ – statistically significant differences compared with the control group ($p \leq 0.05$), ² – statistically significant differences compared with the second group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 30 nm ($p \leq 0.05$), ³ – statistically significant differences between the indices of animals exposed to nanoparticles of Lead Nitrate ($p \leq 0.05$), ⁴ – statistically significant differences compared with the first group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 10 nm ($p \leq 0.05$)



A
B
Fig. 1. Moderate dilatation of sinusoids and hemorrhages in perisinusoidal spaces (Disse's spaces) and liver parenchyma in rats of the experimental group after 30 injections of Lead Sulfide nanoparticles of 30 nm size (A. azure-II-eosine (Giemsa's stain), $\times 200$; B. picric and fuxin acid (Van Gieson's Stain), $\times 400$). 1 – hepatocyte, 2 – hepatocyte nucleus, 3 – blood cells

The concentration of triglycerides and cholesterol in blood serum is also one of the indicators of the functional changes requiring nutritional correction. Total cholesterol level in the animals of I group (1.9 ± 0.2 mmol/l), II group (1.5 ± 0.2 mmol/l) and III group (1.5 ± 0.2 mmol/l) was significantly lower than the control group (2.4 ± 0.07 mmol/l). Triglycerides concentration in rats of the I and II groups (1.9 ± 0.4 mmol/l, 1.8 ± 0.2 mmol/l, respectively) was significantly higher than the control group (1.3 ± 0.2 mmol/l) (Table 2).

AST to ALT activity ratio in the blood of rats was significantly reduced after $\text{PbS}_{\text{nano1}}$, $\text{PbS}_{\text{nano2}}$, and $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ exposure [6].

The autopsy of animals of all experimental groups performed 6 weeks after the injection of Lead Sulfide nanoparticles and Lead Nitrate has found the peritoneal cavity free from inflammation and serous fluid. The peritoneum was with no signs of inflammation and hemorrhage, and of unaltered color. Liver was movable; normal consistency and color; correctly located in the abdominal cavity. The capsule was not strained; the surface of it was smooth, liver lobes are of clear contours with sharp angles. Tissue pattern was normal in the section, of even red-brown color; borders of lobules were not evident as in the control. Radial direction of hepatic tubules were preserved, and interlobular interlayers were not expressed.

During morphological study of the liver of animals, it was discovered that the effect of $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ led to the correct location of the hepatic tubules, forming hepatocyte cytoplasm process, swelling and desquamation of the capillaries endothelium, proliferation of stellate endothelial cells (Kupfer cells), moderate intra- and interlobular infiltration by lymphocytes and histiocytes. Hepatocytes were unevenly perceived stain indicating a moderate degenerative changes in hepatocytes in the form of weakly contouring cytoplasm.

The presence of degenerative changes in the nuclei is in the form of coarse chromatin dispersion, flattening and polymorphism of nuclei. Moreover, the decrease in the number of granules, vacuolization and small basophiles were observed in cytoplasm, which can be interpreted as a protein metabolism and nucleic acid synthesis disorders. There were a clear central vein; blood vessels (arteries and veins) as well as a lymph vessel and bile duct were located at the periphery lobules. Muscular tunic was considerably thickened in periportal located blood vessel; endothelial cells were grown into the lumen of the vessel, but had connection to the basal membrane. Dilatation of the sinusoids and perisinusoidal spaces (Disse's spaces) were also observed.

Correct location of the hepatic tubules was observed during morphological study of the liver of animals from the I and II group, as well as under the influence of ionic Lead Nitrate solution. Hepatocytes, which formed the structure of the tubules, had not clearly contoured the cytoplasm, and condensed chromatin is in polymorphic nuclei. The cytoplasm contained vacuoles, and the cytoplasm process was observed in the hepatocytes. Capillary endothelium was swollen. There was a moderate intra- and interlobular infiltration by lymphocytes and histiocytes. Dilatation of sinusoids along with hemorrhages in perisinusoidal spaces (Disse's spaces) and liver parenchyma were observed.

Hepatocytes had polygonal shape and fine-grained, and brownish cytoplasm in galocyanin stained preparations. Maroon-brown nuclei were located in the center of the cells and have a rounded shape. The optical density of the nucleus was associated with the presence of interphase chromatin, the nucleolus, and the nuclear protein matrix.

Table 3. Morphometric and densitometric indices of hepatocytes nuclei and cytoplasm in the liver of experimental animals, $p < 0,05$

Group	Sectional area μm^2 (n=15)	specific optical density, AU (n=15)	Content of NA in the reconstructed volume, ODU (n=15)
Hepatocytes nuclei			
Control	56.45±2.72	92.92±1.94	7.57±0.72
I group	84.10±1.99 ^{1,2}	136.65±2.16 ^{1,2,3}	4.87±1.00 ¹
II group	88.44±1.50 ^{1,3,4}	128.13±1.42 ^{1,4}	5.01±0.66 ^{1,3}
III group	83.69±1.21 ¹	127.32±4.56 ¹	4.75±0.16 ¹
Hepatocytes cytoplasm			
Control	199.20±6.66	24.53±3.66	23.82±2.25
I group	334.65±3.53 ^{1,2,3}	9.37±1.90 ^{1,3}	19.23±2.63 ^{1,2}
II group	283.51±3,60 ^{1,3,4}	11.20±1.51 ^{1,3}	13.26±0.85 ^{1,3,4}
III group	259.90±8.18 ¹	24.43±4.61	22.97±1.35

notes: ¹ – statistically significant differences compared with the control group ($p \leq 0,05$), ² – statistically significant differences compared with the second group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 30 nm ($p \leq 0,05$), ³ – statistically significant differences between the indices of animals exposed to nanoparticles of Lead Nitrate ($p \leq 0,05$), ⁴ – statistically significant differences compared with the first group of animals exposed to Lead Sulfide nanoparticles with a particle size of 10 nm ($p \leq 0,05$)

Table 4. Fatty acid composition of the liver lipids in experimental rats (in%) received Pb colloidal solutions for 6 weeks

Fatty acids	PbS _{nano1} (I group)	PbS _{nano2} (II group)	Pb (NO ₃) ₂ (III group)	Control (IV group)
	30-times repeated injections			
Σ SFA (total amount of saturated FA)	30.8±1.8	30.2±2.0 ¹	31.1±1.6	32.1±1.8
Σ USFA (total amount of unsaturated FA)	69.2±1.8	69.8±2.0 ¹	68.9±1.6	67.9±1.8
Σ PUFA (total amount of polyunsaturated FA)	57.7±1.6 ¹	58.6±1.8 ¹	59.6±1.5 ¹	54.9±1.5

notes: ¹ – statistically significant differences compared with the control group ($p \leq 0,05$)

The study of hepatocyte nuclei indices of animals in the I group (84.10±1.99 μm^2) showed that the value of the cell nucleus sectional area was significantly greater than the control and II group. (88.44±1.50 μm^2). The content of nucleic acids in the reconstructed volume of the cell nucleus statistically (4.87±1.00 ODU) was significantly lower than the corresponding value in the control group. Specific optical density of the cell nucleus was 136.65±2.16 AU, that is significantly higher than the corresponding values of the control, II and III group (Table 3).

Analysis of the hepatocytes cytoplasm indices of animals in the I group showed that the value of the cell cytoplasm sectional area (334.65±3.53 μm^2) was significantly higher than the corresponding figures in the animals of control and II group (283,51±3,60 mm^2), and the III group (259.90±81.8 μm^2). The NA content in the reconstructed volume of the cells cytoplasm (19.23±2.63 ODU) was significantly lower than the corresponding values in animals of control (1.35±0.2 ODU) and II group (13.26±0.85 ODU). Specific optical density of

the cell cytoplasm in animals of I group (9.37±1.90 AU) was significantly lower than the values in the animals of control and III group (24.43±4.61 AU) and had no statistically significant difference comparing to the II group (11.20±1.51 AU) (Table 3).

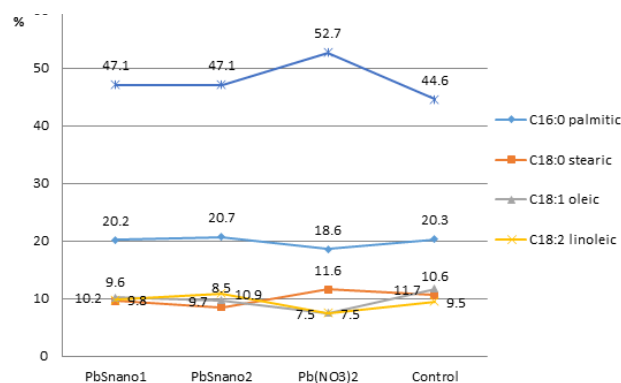


Fig. 2. Fatty acid lipids composition of the liver of experimental rats. It is characterizing metabolic disorders after 1.5 months of lead nanoparticles administration

Arachidonic FA content of animals in the I and II group received 30 doses of PbS_{nano1} ($47.1 \pm 1.6\%$ and $47.1 \pm 1.3\%$, respectively) was significantly higher than in control group ($44.6 \pm 1.5\%$). Stearic FA content was significantly lower in animals of the II group ($8.5 \pm 0.8\%$), compared with the control group ($10.6 \pm 1.0\%$). Meanwhile palmitic FA ($18.6 \pm 1.3\%$), oleic FA ($7.5 \pm 0.7\%$), linoleic FA ($7.5 \pm 0.7\%$) content in the animals of the III group was significantly lowered, but arachidonic FA content was increased ($52.7 \pm 1.6\%$).

The total amount of polyunsaturated fatty acids in animals of the I ($57.7 \pm 1.6\%$), II ($58.6 \pm 1.8\%$) and III group ($59.6 \pm 1.5\%$) was significantly higher than in the control group ($54.9 \pm 1.5\%$). The total amount of saturated fatty acids in animals of the II group ($30.2 \pm 2.0\%$) was significantly reduced compared to control group ($32.1 \pm 1.8\%$), and the total amount of unsaturated fatty acids ($69.8 \pm 2.0\%$) was statistically significantly increased compared to control group ($67.9 \pm 1.8\%$) (Fig. 2, Table 4).

Conclusions. The experiment has found that the effect of lead nanoparticles led to structural and functional disorders of the liver, and the decompensation capacity depends on the size of the nanoparticles.

The most evident liver lipid complex changes occur after the effect of 400 nm size particles when exposure to lead particles of different sizes lasted for 6 weeks, whereas at 12 weeks of test factor action, nanoparticles of 10 and 30 nm size were the most harmful to liver lipids.

REFERENCE

1. Автандилов Н.Н. Основы количественной и патологической анатомии. М.: Медицина; 2002.
2. Каминский Р.Ф., Приmachenko В.И., Сокурено Л.М., Чайковский Ю.Б. Влияние ртути хлорида на миокард крыс. *Georgian Med News*. 2016;2(251):64-70.
3. Ташке К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. М.: Изд. Акад. Соц. Респб. Румынии: 1980.
4. Aleksiičuk V.D, Omel'chuk ST, Sokurenko LM. Evaluation of lead nanoparticles toxic effect *Morfologija* 2016; 149(3): 15-16.
5. Cherkasova O.V. Ultrastructural changes in the nerves of the gums in rats with spontaneous arterial hypertension and their modifications related to pharmacotherapy. *Neurophysiology*. 2013; 45(2): 140-5.
6. Hadrup N, Lam H.R. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver. A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014; 68(1):1-7.
7. Hrabovoy O.M., Zarets'kyu M.B., Klymnyuk H.I. Heterogeneity of neuroblastomas by the nucleic acids content in their cells (preliminary test). *Clin Oncol*. 2012; 6(2): 138-143.

8. Omel'chuk S.T., Aleksiičuk V.D., Sokurenko L.M. Biochemical parameters of blood and morpho-functional state of the liver of experimental animals by the actions of lead sulfide nanoparticles in different time study. *Likars'ka sprava* 2014; 3-4: 114-8.

9. Sokurenko L.M., Chaikovskiy YuB. Mildronate protects neuroblasts against toxic influence of mercuric chloride in cell culture. *Neurophysiology* 2014; 46(3): 271-3.

10. Sokurenko L.M., Chaikovskiy YuB. Protective effects of thiotriazolium and mildronate against mercury chloride toxicity in neuroblastoma cell culture. *Neurophysiology* 2016; 48(3): 171-5.

11. Sokurenko L.M., Kaminskii R.F., Chaikovskiy YuB. Cardiotoxic effects of mercury. *Morfologija* 2016; 149(3): 195.

12. Sprang P.A., Nys C, Blust R.J., Chowdury J, Gustafsson J.P., Janssen C.J., De Schamphelaere K.A. The derivation of effects threshold concentrations of Pb for European freshwater ecosystems. *Environ Toxicol Chem*. 2015; 21.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF RAT LIVER EXPOSED TO NANOPARTICLES OF LEAD COMPOUNDS

Omelchuk S., Aleksijchuk V., Sokurenko L., Blagaia A., Prudchenko S.

Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

In recent times, the lead becomes great importance in environmental pollution, including its nanoparticles. In the literature, there is little data on the changes in the liver after the exposure with lead nanoparticles. The purpose of this study was the identification and determination of macroscopic, microscopic, and biochemical changes of the structural elements of the rat's liver exposed to the action of lead compounds. The study was carried out on 60 male Wistar rats. The first and second groups of animals were intraperitoneally injected with colloidal solution of nanoparticles of Lead Sulfide size of 10 nm and 30 nm, and the third group was intraperitoneally injected with a solution of nitrate lead. Macroscopic, histological, histochemical, biochemical methods and gas chromatography were used to identify the changes of fatty acids metabolism. The experiment has found that body weights of animals in all tested groups were decreased after 6 weeks of lead nanoparticles injection, while relative liver weight was increased. Levels of total lipids and cholesterol, total protein and albumin in the blood serum in study groups have decreased, and the level of triglycerides and glucose have increased. Moderate dystrophic changes were observed in the histological examinations of the liver, and this was confirmed by morphometric and densitometric parameters. Changes of fatty acid composition of lipids of the liver exposed to nanoparticles were the result of

increasing arachidonic fatty acid content and reduction of the stearic fatty acid content. Thus, it has been proven by the experiment that the effect of lead nanoparticles depends on their size.

Keywords: nanoparticles, lead sulfide, microscopy, liver, histochemistry, morphometry, fatty acid, biochemistry.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ НАНОЧАСТИЦ СОЕДИНЕНИЙ СВИНЦА

Омельчук С.Т., Алексейчук В.Д., Сокуренок Л.М., Благая А.В., Прудченко С.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

На сегодняшний день в загрязнении окружающей среды большое значение приобретает свинец, в том числе его наночастицы. В литературе почти не имеются данные об изменениях, происходящих в печени под влиянием наночастиц свинца.

Целью данного исследования явилось определение макроскопических, микроскопических и биохимических изменений структурных элементов печени крыс под влиянием соединений свинца. В исследование были включены 60 крыс-самцов линии Вистар. Животные были разделены на 3 группы: I и II группам животных вводили внутривенно коллоидный раствор наночастиц сульфида свинца в объеме 10 нм и 30 нм, соответственно, крысам III группы - раствор нитрата свинца в ионной форме ($Pb(NO_3)_2$). Для выявления жирных кислот использовали макроскопический, гистологический, гистохимический, биохимический методы и газовую хроматографию. Установлено, что 6 недель спустя после введения наночастиц свинца масса тела животных во всех группах снижалась, а относительная масса печени увеличивалась. В крови показатели общих липидов и холестерина, общего белка и альбумина у крыс исследуемых групп проявляли тенденцию к снижению, а уровень триглицеридов и глюкозы, наоборот, тенденцию к росту. В гистологической картине печени наблюдались умеренные дистрофические изменения, что подтверждается морфометрическими и денситометрическими показателями. Изменения жирнокислотного состава липидов печени при использовании наночастиц происходят за счет повышения содержания

арахидоновой жирной кислоты и снижения стеариновой. Таким образом, влияние наночастиц свинца зависит от их размера.

რეზიუმე

ტყვიის შენაერთების ნანონაწილაკების ღვიძლზე გავლენის შესწავლა ექსპერიმენტში

ს. ომელჩუკი, ვ. ალექსიჩუკი, ლ. სოკურენკო, ა. ბლაგაია, ს. პრუდჩენკო

ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაკრო-, მიკროსკოპული და ბიოქიმიური ცვლილებების შეფასება ვირთაგვების ღვიძლის სტრუქტურულ ელემენტებში ტყვიის შენაერთების ზეგავლენის პირობებში.

კვლევა ჩატარდა ვისტარის ჯიშის 60 ვირთაგვაზე, წონით 160-180 გრ. ცხოველები დაიყო 3 ჯგუფად, თითოეულში 15 ცხოველი: I და II ჯგუფის ვირთაგვებისთვის მუცლის ღრუში შეჰყავდათ ტყვიის სულფიდის ნანონაწილაკების კოლოიდური სითხე - 10 ნმ და 30 ნმ, შესაბამისად, III ჯგუფის ვირთაგვებისთვის კი - ტყვიის ნიტრატის სითხე იონური ფორმით ($Pb(NO_3)_2$). ცხიმოვანი მჟავების გამოსავლენად გამოყენებული იყო მაკროსკოპული, ჰისტოლოგიური, ჰისტოქიმიური და ბიოქიმიური მეთოდები, ასევე, გაზოვანი ქრომატოგრაფია.

დადგენილია, რომ ტყვიის ნაწილაკების შეყვანიდან 6 კვირის შემდეგ ყველა ვირთაგვას წონა შემცირდა, ხოლო ღვიძლის მოცულობა გაიზარდა. საერთო ლიპიდების და ქოლესტერინის, საერთო ცილის და ალბუმინის მაჩვენებლები სისხლში ხასითდება დაქვეითების, ხოლო ტრიგლიცერიდების და გლუკოზის დონე კი, პირიქით, ზრდის ტენდენციით. ღვიძლის ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევამ გამოავლინა ზომიერი დისტროფიული ცვლილებები, რაც დადასტურდა მორფომეტრიული და დენსიტომეტრიული მაჩვენებლებით. ნანონაწილაკების გამოყენებისას ლიპიდების ცხიმოვანმჟავური შემცველობის ცვლილებები ღვიძლში ვითარდება არაქილონის ცხიმოვანი მჟავას შემცველობის მატების და სტერინის მჟავას შემცველობის დაქვეითების ხარჯზე. ავტორები დაასკვნინან, რომ ტყვიის ნანონაწილაკების ზეგავლენა დამოკიდებულია მათ ზომაზე

* * *