

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 4 (229) Апрель 2014

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (229) 2014

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,  
образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Лаури Манагадзе

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

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

Website:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 5<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

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

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

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

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

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და 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 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

<b>Kiladze M.A., Antadze A., Chiqobava G., Kherodinashvili G., Chubinidze M.</b> PANCREATODUODENECTOMY AS CLASSIC AND PYLORUS-PRESERVING VARIANT: SINGLE CENTER EXPERIENCE .....	7
<b>Gvenetadze Z., Danelia T., Nemsadze G., Gvenetadze G.</b> TOPICAL DIAGNOSTICS OF TRAUMATIC CONDYLAR INJURIES AND ALLOPLASTIC RECONSTRUCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT HEADS.....	10
<b>Начкепия М.А., Ахаладзе В.М., Копалиани А.Д., Беселия К.В., Симонидзе В.Г.</b> РАННЯЯ АКТИВИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ КАК МЕРА ОПТИМИЗАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР).....	15
<b>Грабарь В.В.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ .....	21
<b>Джаши Л.М., Гогобашвили Н.Н.</b> МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ I ТИПА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ .....	26
<b>Гордиенко С.А.</b> ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	29
<b>Шалимова А.С.</b> КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	33
<b>Белан О.В., Шлыкова О.А., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.</b> ПОЛИМОРФИЗМ 12ALA ГЕНА РЕЦЕПТОРА, АКТИВИРУЮЩЕГО ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ $\gamma_2$ , ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	40
<b>Рябокоть Ю.Ю.</b> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ .....	48
<b>Скрыпник И.Н., Дубровинская Т.В., Оганисян Э.В.</b> ОПТИМИЗАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ .....	53
<b>Matoshvili Z., Petriashvili Sh., Archvadze A., Azaladze I.</b> EARLY REPOLARIZATION AS A RISK FACTOR OF ATRIAL FIBRILLATION.....	59
<b>Piralishvili G., Chavchanidze M., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N.</b> EVALUATION OF STATE OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT PROGRAM IN GEORGIA .....	62
<b>Крючко Т.А., Кайдашев И.П., Пилипенко О.А., Остапенко В.П., Коленко И.А.</b> ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ PPAR- $\gamma_2$ НА ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....	66

<b>Gevorkyan L., Gambashidze K.</b> CARCINOGENESIS – A NEW POINT OF VIEW .....	73
<b>Козуб Н.И., Сокол М.П.</b> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОВОЛНОВОЙ ЭНЕРГИИ, АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КООГУЛЯЦИИ, ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ПРЕПАРАТА «INTERCOAT» И КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ.....	80
<b>Tabidze B., Moshiashvili G., Tabatadze N., Aneli J., Mshvildadze V.</b> PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL AND BIOLOGICAL EVALUATION OF <i>DAPHNE GLOMERATA</i> EXTRACTS .....	88
<b>Shashiashvili N., Jokhadze M., Tushurashvili P., Bakuridze A., Berashvili D.</b> ANALYSIS OF <i>PERILLA NANKINENSIS DECNE</i> ESSENTIAL OIL USING GAS CHROMATOGRAPHY COUPLED WITH TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY .....	92

## PANCREATODUODENECTOMY AS CLASSIC AND PYLORUS-PRESERVING VARIANT: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Kiladze M.A., Antadze A., Chiqobava G., Kherodinashvili G., Chubinidze M.

*Joint Georgia-Israel Clinic "GIDMEDI", Tbilisi, Georgia*

Pancreatoduodenectomy (PD) is a complex and difficult surgical procedure most commonly performed for the pancreatic head and periampullary area malignancy [5-7,20-26]. This composite operative procedure, which is performed as standard PD or so "called" Whipple procedure and as pylorus-preserving (PPPD) modified Traverso-Longmire variant includes the extirpative and reconstructive phases. The extirpative phase involves: cholecystectomy; resection of common bile duct; head and neck of the pancreas; duodenectomy; proximal jejunum; partial gastrectomy (standard PD) or pylorus-preserving (PPPD) and correspondingly the reconstructive phase consists of: pancreaticojejunostomy, hepaticojejunostomy, gastrojejunostomy with jejuno-jejunostomy at standard PD or duodenojejunostomy at PPPD.

Since the first introduction of standard PD by W. Kausch in 1909 and late popularization of A. Whipple in 1935 several modifications of this procedure have been proposed and reported, including pylorus-preserving technique, first described by K. Watson at 1944, which was then popularized by L. Traverso and W. Longmire in 1978 [6,7,9].

Despite the fact, that PD is definitely difficult and complex surgical technique still associated with high mortality and morbidity, this operative procedure remains to be the treatment of choice and the best chance for management and survival in patients with resectable periampullary and pancreatic head tumors. As this procedure today has been widely accepted and performed throughout the world, many reports regarding the indications, technical details and different modifications of PD have been published over the years in literature [1-26]. Herein, we present and discuss our experience and results of PD performed at the single medical center.

**Material and methods.** During the period from 2011 to 2013 PD was performed in 7 consecutive patients (2 females, 5 males; average age 61, range 54 - 71) with pancreatic head and ampullary tumors. All patients underwent standard preoperative clinical, hematological, biochemical investigations and imaging evaluation, which includes: CT, MRI, US, Endoscopic examination with biopsy or ERCP. Preoperative biliary decompression for jaundiced patients was done in 4 cases by endoscopically placed transpapillary stents or by percutaneous transhepatic drainage proce-

dures. Based on this preoperative evaluation and findings the patients were considered to be suitable candidates for radical operative treatment. Of 7 cases of PD the PPPD variant was performed in our last series of 4 cases of ampullary cancer after confirmed the diagnosis and respectability based on the intraoperative assessment. Herein we present the basic operative steps of this procedure.

### Operative Technique

Exploration:

- Upper midline laparotomy from xyphoid process to 2-3 cm below the naval
- Mobilization of duodenum and pancreatic head (Kocher maneuver)
- Confirmation of diagnosis and determination of respectability

Extirpative phase:

- Cholecystectomy and transaction of the common bile duct
- Lymph node dissection
- Dissection of gastroduodenal artery and transection of duodenum
- Transection of the pancreas after tunneling of the pancreas head from cephalic and caudal side
- Mobilization and division of proximal jejunum

Reconstructive phase:

- "End to end" pancreaticojejunostomy
- "End to side" hepaticojejunostomy
- "End to side" duodenojejunostomy
- Placement of nasojejunal tube
- Placement of drainage tubes and wound closure.

In postoperative period all patients were administered at ICU infusion therapy, I/V antibiotics, octreotide, parenteral and enteral nutrition and etc.

**Results and their discussion.** There were no postoperative mortality in our small series of PD. One patient developed surgical site infection and dehiscence of abdominal wound closure, which was corrected by debridement and abdominoplasty and 2 patients experienced pancreatic and biliary leak, which required interventional radiologic and intensive care management. The mean operative time was 6 hours and the median length of stay was 14 days overall. The overall postoperative complication rate was 42,8%. In our series of PD the PPPD variant has been performed within a

single-surgeon practice with standard and constant criteria of intraoperative assessment and basic operative steps as were described above.

Pancreaticojejunostomy (PJS) traditionally till today represents a challenge for the surgeons and is the “Achilles heel” of this complex procedure, because its failure remains to be the most common, troublesome and life-threatening complication. In order to minimize the risk of failure and prevent postoperative pancreatic leakage multiple different anastomotic technical variations have been proposed and used by pancreatic surgeons around the world and some of them are as follows: “end to side” duct to mucosa anastomosis with several modifications; Blumgart anastomosis using transpancreatic “U” sutures; “kissing” PJS; transductal invagination PJS; longitudinal ventral PJS; anastomosis with posterior double-layer suture and Wirsung duct evagination; “pair-watch” suturing technique of anastomosis; asymmetric sleeving-joint PJS; “end to end” telescopic invaginated PJS with or without mucosectomy and etc. [1-5,9-19]. Despite of these multiple modifications there is no “ideal” and safe method of PJS and the pancreatic fistula remains to be the most frequent complication with reported incidence from 2 to 40% of cases [6-9,11,14,17,18]. In addition, many surgeons are of the opinion that the incidence rate of pancreatic leakage is significantly higher in the cases without the placement of stents versus with stents placement at PJS [1,9-11,26]. We also support this thesis as we are using the “end to end” accurate and precise telescopic invaginated double-layer technique in PJS with intraluminal stenting of main pancreatic duct and no patient showed any evidence of pancreatic leakage in our last series of PPPD.

PD today is well-established surgical technique and common operative procedure in many medical centers and the modified variant of PPPD is becoming at the present time the more and more popular and preferred technique among the pancreatic surgeons around the world [6-8,20-26]. Based on our limited experience of PD series we also conclude that PPPD variant is associated with less operative trauma, reduced operative time, less blood loss and i/v transfusions, better function of GI tract, faster weight gain and better postoperative quality of life.

## REFERENCES

1. Azumi Y., Isaji S. Stented pancreaticojejunostomy (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19(2):116-24.
2. Azumi Y., Isaji S., Kato H. et al., A standardized technique for safe pancreaticojejunostomy: Pair-Watch suturing technique. *World J Gastrointest Surg.* 2010; 2(8):260-4.
3. Bitsakou G., Frampton A.E., Pai M., Jiao L.R. An Alternative Pancreatic Anastomosis Following Pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2011; 146(6):752-754.
4. Chen L. Applying transductal invagination pancreaticojejunostomy to decrease pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(125): 1018-20.
5. Cheng X.D., Dunya Xu.Y., Xu Z.Y. et al. A modified pancreaticojejunostomy: kissing pancreaticojejunostomy. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113):289-91.
6. Dineen S.P., Roland C.L., Schwarz R.E. Pancreatoduodenectomy with or without Pyloric Preservation: A Clinical Outcomes Comparison. *HPB Surg.* 2008; 8: 719-459
7. Fernandez-del Castillo C., Morales-Oyarvide V., McGrath D. et al., Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012;152(301): 56-63.
8. Haane C., Mardin W.A., Schmitz B. et al. Pancreatoduodenectomy-current status of surgical and perioperative techniques in Germany. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398(8): 1097-1105.
9. Katsaragakis S., Larentzakis A., Panousopoulos S.G. et al., A new pancreaticojejunostomy technique: A battle against postoperative fistula. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(27):4351-55.
10. Kimura W. Pancreaticojejunal anastomosis, using a stent tube, in pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16(3):305-9.
11. Lei Z., Zhiefei W., Jun X. et al. Pancreaticojejunostomy Sleeve Reconstruction After Pancreaticoduodenectomy in Laparoscopic and Open Surgery. *JLS* 2013;17(1):68-73.
12. Li P., Mao Q., Li R. et al. Telescopic technique associated with mucosectomy: a simple and safe anastomosis in pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2011; 201(3):29-31.
13. Liu Z.B., Yang Y.M., Gao S. et al. Surgical complications after pancreaticoduodenectomy: risk factors and treatments. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2010;48(18):1392-7.
14. Mishra P.K., Saluja S.S., Gupta M. et al., Blumgart's technique of pancreaticojejunostomy: an appraisal. *Dig Surg.* 2011;28(4):281-7.
15. Norero E., Vinuela E., Baez S. et al., Results of pancreaticoduodenectomy in the treatment of periampullary tumors. *Rev Med Chil.* 2011;139(8):1015-24.
16. Okamoto K., Koyama I., Toshimitsu Y. et al., Duct-to-mucosa pancreatojejunostomy for small main pancreatic duct by the parachute technique after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58(107-108):1025-8.
17. Osada S., Imai U., Sasaki Y. et al., Reconstruction Method After Pancreaticoduodenectomy. Idea to Prevent Serious Complications. *J Pancreas.* 2012;13(1):1-6.
18. Pedrazzoli S., Sperti C., Pasquali C. An Easier Technique for End to End Pancreaticojejunostomy. *HPB Surg.* 1996; 9(3):141-143.
19. Rao A.C., Gabriel G., Serrano J., Benedicto R. Inkwell pancreaticojejunal anastomosis after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2004; 187(3):410-2.
20. Shah O.J., Gagloo M.A., Khan I.J. et al., Pancreaticoduodenectomy: a comparison of superior approach with classical Whipple's technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(2):196-203.
21. Shukla P.J., Barreto G., Shrikhande S.V. The Evolution

of pancreatoduodenectomy. Hepato - gastroenterology 2011;58(109):1409-12.  
22. Takada T. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: technique and indications. Hepato - gastroenterology 1993; 40(5):422-5.  
23. Testini M., Piccini G., Greco L. et al. A modified technique of pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a preliminary experience. Updates Surg. 2011; 63(4):287-91.

24. Traverso L.W., Longmire W.P. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 1978; 146(6):959-62.  
25. Wolf A.M., Lavu H. Pancreaticoduodenectomy and its variants. Cancer J. 2012; 18(6):555-61.  
26. Yamaguchi K. Pancreatoduodenectomy for bile duct and ampullary cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012; 19(3):210-215.

## SUMMARY

### PANCREATODUODENECTOMY AS CLASSIC AND PYLORUS-PRESERVING VARIANT: SINGLE CENTER EXPERIENCE

**Kiladze M.A., Antadze A., Chiqobava G., Kherodinashvili G., Chubinidze M.**

*Joint Georgia-Israel Clinic "GIDMEDI", Tbilisi, Georgia*

It is presented and discussed the experience of pancreatoduodenectomy for pancreatic head and ampullary tumors. Of 7 cases of pancreatoduodenectomy 3 were performed as classic Whipple procedure and 4 as modified pylorus-preserving variant (PPPD). It was observed 2 cases of mild pancreatic and biliary leak and 1 patient developed abdominal wall dehiscence after the surgical site infection. There was no operative mortality and

overall postoperative morbidity rate was 42,8%. It is concluded, that "end-to-end" pancreaticojejunostomy with stent placement and the PPPD variant are the most optimal and preferred operative procedures at pancreatoduodenectomy cases.

**Keywords:** pancreatoduodenectomy, pylorus-preserving, pancreaticojejunostomy.

## РЕЗЮМЕ

### ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИЯ В КЛАССИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ И С СОХРАНЕНИЕМ ПИЛОРУСА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

**Киладзе М.А., Антадзе А.А., Чикобава Г.И., Херодинашвили Г.И., Чубинидзе М.И.**

*Совместная грузино-израильская клиника «ГИДМЕДИ», Тбилиси, Грузия*

Представлен опыт выполнения панкреатодуоденэктомии при опухолях головки поджелудочной железы и ампулы 12-перстной кишки (n=7), из них в 3 случаях выполнен классический вариант операции Уиппла, в 4 – модифицированный вариант с сохранением пилоруса. В 2 случаях после операции отмечалась умеренная панкреатическая и желчная фистула; у 1 больного развилась эвентерация после нагноения операционной раны. Операционной летальности не

отмечалось, послеоперационные осложнения составили 42,8%.

Делается заключение, что панкреатикоеюностомия «конец в конец» с использованием стента и панкреатодуоденэктомия с сохранением пилоруса являются наиболее оптимальными и предпочтительными оперативными процедурами при выполнении панкреатодуоденэктомий.

## რეზიუმე

პანკრეასოდუოდენექტომია კლასიკური ვარიანტით და პილორუსის შენარჩუნებით: ერთი ცენტრის გამოცდილება

მ.ა. კილაძე, ა. ანთაძე, გ. ჩიქობავა, გ. ხეროდინაშვილი, მ. ჩუბინიძე

საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა „გიდმედი“, თბილისი, საქართველო

განხილულია კუჭუკანა ჯირკვლის და თორმეტგოჯა ნაწლავის ამპულის სიმსივნეების დროს წარმოებულ პანკრეასოდუოდენექტომიების

გამოცდილება. პანკრეასოდუოდენექტომიების 7 შემთხვევიდან 3-ში ჩატარდა უიპპლის ოპერაციის კლასიკური ვარიანტი, 4-ში – მოდიფიცირებული

ვარიანტი პილორუსის შენარჩუნებით. 2 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ზომიერი პანკრეასული და ბილიარული ფისტულა, 1 პაციენტს განუვითარდა ევენტერაცია ოპერაციული ჭრილობის დაჩირქების გამო. ოპერაციული ლეტალობა არ აღინიშნა, ოპერაციის შემდგომი გართულებათა მაჩვენებელმა

შეადგინა 42,8%. ავტორები რეკომენდაციას უწევენ პანკრეასიუენოსტომიას „პირი პირში“ სტენტის გამოყენებით და პანკრეასოდუდენექტომიას პილორუსის შენარჩუნებით როგორც ოპტიმალურ და უპირატეს ოპერაციულ პროცედურას პანკრეასოდუდენექტომიის დროს.

## TOPICAL DIAGNOSTICS OF TRAUMATIC CONDYLAR INJURIES AND ALLOPLASTIC RECONSTRUCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT HEADS

Gvenetadze Z., Danelia T., Nemsadze G., Gvenetadze G.

*Tbilisi State Medical University, Department of Maxillofacial Surgery; Central University Clinic after N. Kipshidze, Section of Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Tbilisi, Georgia*

Condylar fractures have an important place in facial traumatic injuries. Non-gunshot fractures of condylar processes are frequently result of chin or mandibular traumas. Condylar fractures are relatively rare, because it is well protected with osseous processes. Condylar fractures are mainly closed; open fractures are rare. Condylar fractures can be uni- or bilateral, isolated, or converged with other injuries of facial bones. According to the direction of fracture line and amount of fractured fragments, it can be oblique, transversal, impacted, comminuted, etc. [5]. Classification of condylar fractures according to clinical-anatomic picture is common in clinical practice. According to this classification there are: 1) fractures of mandibular joint head, aka intraarticular fractures, 2) condylar neck fractures or high extraarticular fractures, 3) condylar base fractures [4,5].

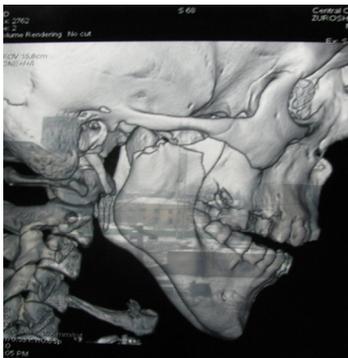
Common clinical signs of condylar fractures are the pain and cracking in the joint, limited movement of lower jaw, inability to eat properly. Articular and intraarticular fractures are more difficult to diagnose among condylar fractures. Radiographic imaging plays important role in diagnosing condylar fractures along with knowledge of clinical symptoms.

The aim of the study was to assess the efficiency of topical diagnostics of traumatic condylar injuries and alloplastic reconstruction of temporomandibular joint heads.

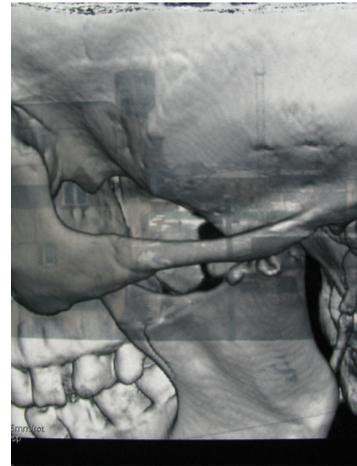
**Material and methods.** We have observed 5 patients with bilateral, fragmented, high condylar fractures: male – 4, female – 1, fge 20-50 years.

We used computer tomography imaging in our clinical practice. Three-dimensional imaging of computer tomography gives exact information about location of condylar fractures, impact of fractured fragments, displacement of condylar head from articular fossa (imaging were performed at the section of computer tomography and Magnetic Resonance Imaging section of Kipshidze Central Clinic).

We report few examples from our clinical cases: The fracture line often is directed obliquely through the base of articular fossa and goes towards outside of joint capsule attachment line. In this case articular capsule is torn, fractured fragment pulls pterygoid muscle and protrudes from articular fossa, locates behind the articular eminence, i.e. it is displaced (Pic. 1, 2).



Pic. 1, 2. Fracture, localized in area of articular base



Pic. 3, 4. High intraarticular fracture of TMJ joint



Pic. 5, 6, 7. Middle and lower fracture of condylar process neck

In case of intraarticular fractures, when fracture line goes through middle and upper parts of articular head, very small fragment is created, which moves and lodges in articular capsule via traumatic force. Patient may have relatively limited jaw movement and cracking in the joint (Pic. 3, 4).

Condylar fractures in upper part of the neck, joint capsule and by or below the attachment of lateral pterygoid muscle are called high, extraarticular condylar fractures. In this case, joint capsule is torn, fibers of pterygoid muscles are injured, joint head is displaced from the fossa and articular eminence is displaced backwards.

Condylar fractures in middle and lower part of the neck can be accompanied by rupture of articular capsule and displacement of joint head from the fossa. Clinical signs in this case are presented by pain and cracking in the joint area and malocclusion. In case of bilateral condylar fractures with dislocation of joint heads, clinical signs are malocclusion in frontal teeth area, and inability to move lower jaw laterally due to disrupted function of pterygoid muscles (Pic. 5-7).

In case of condylar fractures at the base, the fracture line begins from semilunar notch, going towards posterior border

of mandibular arch. Depending the direction of fracture line, there are transversal, oblique and impacted fractures.

In this case patients complain pain and crepitation in the in joint area, limited opening of the mouth, difficulties with food intake. Because of the shortening of mandibular ramus, malocclusion is characteristic – healthy side is maloccluded, teeth are in tight contact on the injured side. During opening of mouth, mandible moves towards fractured side. Lateral movements to healthy side are limited or impossible [1,2], (Pic 8-11).

**Results and their discussion.** Diagnostics and treatment of high condylar fractures, complicated with fragment displacement, rupture of articular capsule and dislocation, is complicated. Orthopedic and functional methods of treatment in this case does not give complete correction of temporomandibular joint function and usually ends with healing of fracture fragments in anomalous position and creation of pseudoarthrosis [3].

Operative approaches for high fractures of condylar fractures are technically very difficult and can be accompanied by serious complications (injury of maxillary artery, facial and auriculotemporal nerve, parotid gland, etc). These complications often discourage surgeons to utilize surgical approach for disease treatment [3,6].

The data suggest the need of development of new surgical methods for this type of injuries. Aim of our study is to

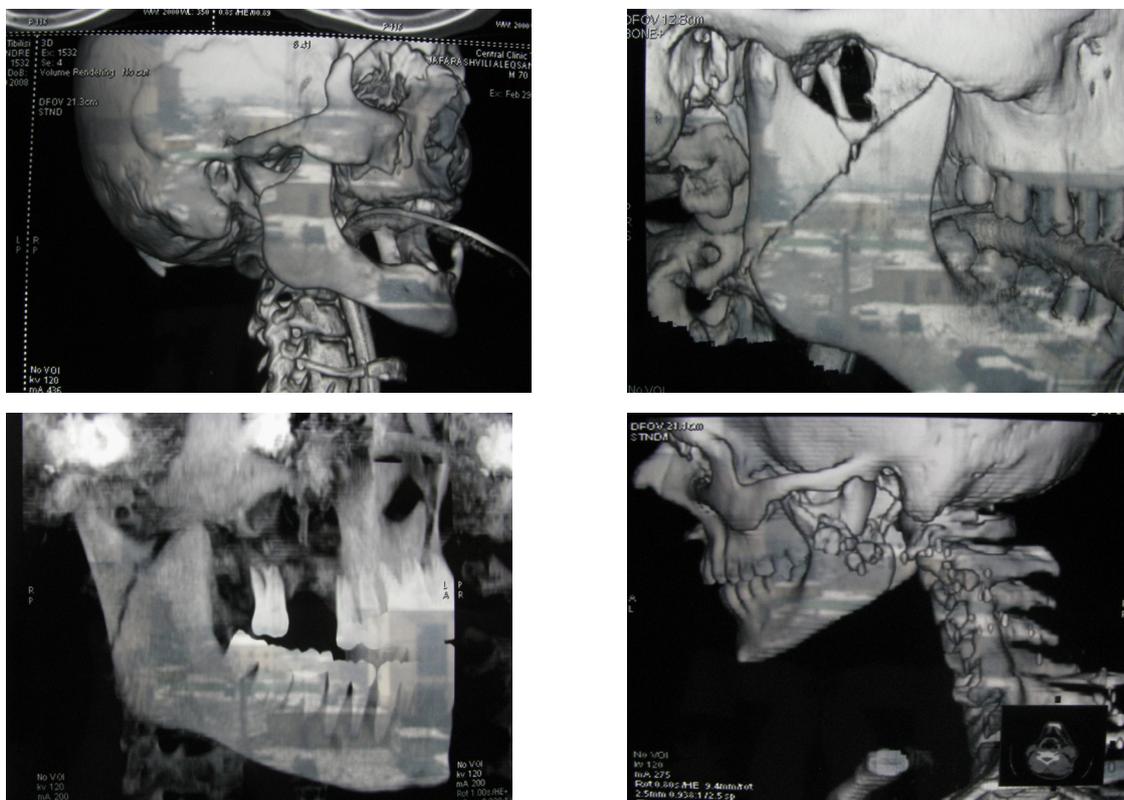
reconstruct the head of joint with allotransplant in case of high and multiple condylar fractures when articular heads are fragmented and osteosynthesis is impossible.

All patients had common clinical symptoms – pain, cracking in the joint, malocclusion, and limited lower jaw movement, difficulty with food intake.

Computer tomography of these patients showed small size of bone fragments and their displacement from articular fossa made impossible to perform osteosynthesis to fix them on the mandible (Pic. 3-6).

In these cases it was possible to create artificial joint head, i.e. replace the joint head with allotransplant.

Surgery was performed under nasotracheal anesthesia, which significantly facilitated surgical manipulations in the wound. 5-6cm long incisions were made in retromandibular area 1.5-2cm below ear lobe, around the mandibular angle, 2cm from edge. Tissues were dissected in layers to the bone; tendons of masseter muscles were cut and detached from the outer surface of mandibular arch. Internal pterygoid muscles were detached in mandibular angle and arch area. Mandibular osteotomy was performed vertically from condylar process to the angle of mandible by using fissure bur. Sizes of osteotomized fragments were 3-3.5cmX1-1.5cm. Osteotomized fragments were fixed after cutting articular capsule at posterior edge of condylar process. Capsule were fixed by 3-4 ligatures.



Pic. 8, 9, 10, 11. Fracture of base of condylar process



Pic. 12, 13. Combined implant of condylar process

Inspection of surgical area was facilitated by removal of fractured bone fragment, after which fragments of fractured articular head were carefully removed from the wound.

Titanium mini-plate was attached to the osteotomized fragments of the bone with screws and articular head was formed on the top of it with medical cement (Pic. 12, 13).

Replanted fragment with artificial articular head was introduced into its bed and was fixed along the arch by titanium mini-plates and screws. Soft tissue wound was sutured by layers and rubber tape left for 1-2 days for drainage.

In all cases the surgery was performed on both sides. Short-term results of the surgery were good in all cases. Paresis of lower ramus of facial nerve was noted in 2 cases, which was completely restored after appropriate treatment.

Long-term effects of the treatment included observation from 6 months to 2 years. In all cases anatomic shape of the mandible is restored, opening of mouth 3-3.5 cm, absence of malocclusion.

Our modified method of surgical treatment of articular joint fractures has particular indications – intraarticular high fractures of articular heads with displacement of small fragments from the fossa, when using small fragments of articular bone for osteosynthesis is impossible. In these cases this method results in full restoration of shape and function of mandible and surgery is relatively easy.

## REFERENCES

1. Barron R.P., Kainulainen V.T., Gusenbauer A.W., Holtenberg R., Sándor G.K.B. Management of Traumatic Dislocation of the Mandibular Condyle into the Middle Cranial Fossa. *Journal of the Canadian Dental Association* 2002; 68(11):676–80.
2. Emshoff R., Rudisch A., Ennemoser T. et al. Magnetic resonance imaging findings of temporomandibular joint soft tissue changes in type V and VI condylar injuries. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1550–54.

3. Gerhard S., Ennemoser T., Rudisch A. et al. Condylar injury: magnetic resonance imaging findings of temporomandibular joint soft-tissue changes. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:214-18.

4. Manfredini D, Bucci MB, Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint bilateral post-traumatic ankylosis: a report of a case treated with interpositional arthroplasty. *Minerva Stomatology* 2009;58(1-2):35-42

5. Oliver J. Sommer, Felix Aigner, Ansgar Rudisch, Hannes Gruber, Helga Fritsch, Werner Millesi, and Michael Stiskal “Cross-sectional and Functional Imaging of the Temporomandibular Joint: Radiology, Pathology, and Basic Biomechanics of the Jaw” *RadioGraphics* 2003; 23: 14; published online as 10.1148/rg.e14

6. Sales M.A.O., Oliveira J.X., Gusmão M., Cavalcanti P. Computed Tomography Imaging Findings of Simultaneous Bifid Mandibular Condyle and Temporomandibular Joint Ankylosis: Case Report I. *Braz Dent J* 2007; 18(1): 74-7.

## SUMMARY

### TOPICAL DIAGNOSTICS OF TRAUMATIC CONDYLAR INJURIES AND ALLOPLASTIC RECONSTRUCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT HEADS

**Gvenetadze Z., Danelia T., Nemsadze G., Gvenetadze G.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Maxillofacial Surgery; Central University Clinic after N. Kipshidze, Section of Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Tbilisi, Georgia*

Condylar fractures have an important place in facial traumatic injuries. Classification of condylar fractures according to clinical-anatomic picture is common in clinical practice. According to this classification there are: 1) fractures of mandibular joint head, aka intraarticular fractures, 2) condylar neck fractures or high extra articular fractures, 3) condylar base fractures. Radiographic imaging plays important role in diagnosing condylar fractures along with knowledge of clinical symptoms.

We used computer tomography imaging in our clinical practice. Three-dimensional imaging of computer tomography gives exact information about location of condylar fractures, impact of fractured fragments, displacement of condylar head from articular fossa.

This method is mostly important for the cases which are hard to diagnose (fractures of mandibular joint head, aka intraarticular fractures). For this group of patients surgical treatment is necessary with the method of arthroplasty. We have observed 5 patients with bilateral, fragmented, high condylar fractures. In all cases the surgery was performed on both sides with bone cement and titanium mini-plates. Long-term effects of the treatment included observation from 6 months to 2 years. In all cases anatomic and functional results were good. Shape of the mandible is restored, opening of mouth 3-3.5 cm, absence of malocclusion.

**Keywords:** condylar fractures, mandibular joint head.

## РЕЗЮМЕ

### ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЫШЦЕЛКОВЫХ ОТРОСТКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И АЛОПЛАСТИКИ СУСТАВНЫХ ГОЛОВОК

**Гвенетадзе З.В., Данелия Т.Р., Немсадзе Г.Ш., Гвенетадзе Г.З.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент челюстно-лицевой хирургии; Секция компьютерной и магнитно-резонансной томографии центральной университетской клинической больницы им. акад. Н. Китишидзе, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась оценка эффективности топической диагностики травматических повреждений мышцелковых отростков нижней челюсти и алопластики суставных головок.

Переломы мышцелковых отростков нижней челюсти разнообразны. В клинической практике более целесообразно пользоваться классификацией, основанной на клинко-анатомической картине переломов мышцелковых отростков нижней челюсти, в которой по уровню линий переломов выделяют:

- 1) переломы суставной головки нижней челюсти (внутрисуставный перелом);
  - 2) переломы мышцелковых отростков в области шеи (внесуставный перелом);
  - 3) переломы мышцелковых отростков в области основания.
- При диагностике переломов мышцелковых отростков нижней челюсти наряду с клинической симптоматикой большое значение придается рентгенологическим исследованиям. Однако, традиционные рентгенограммы недостаточно информативны, поскольку на них

наслаиваются тени соседних костей. Для этой цели нами широко применяется компьютерная томография. Трехмерное изображение компьютерной томографии позволяет с максимальной точностью определить переломы мышцелковых отростков, смещение фрагментов, вывих суставной головки и ее перемещение. Особенно важен этот метод при сложно диагностируемых переломах мышцелковых отростков (переломы суставной головки и внутрисуставные переломы). Для этой группы больных показано хирургическое лечение методом артропластики.

Для артропластики в 5 случаях авторами применен костный цемент и титановые минипластины (во всех случаях с двух сторон). Во всех 5 случаях косметический и функциональный эффект хороший (срок наблюдения составил от 6 месяцев до 2 лет).

რეზიუმე

ქვედა ყბის როკისებური მორჩების ტრავმული დაზიანებების ტოპიკური დიაგნოსტიკა და სასახსრე თავების ალოპლასტიკა

ზ. გვენეტაძე, თ. დანელია, გ. ნემსაძე,  
გ. გვენეტაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყბა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი; შპს აკად. ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკის კომპიუტერული და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის სექცია, თბილისი, საქართველო

სახის ჩონჩხის ტრავმულ დაზიანებებში ქვედა ყბის როკისებური მორჩების მოტეხილობებს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს.

ქვედა ყბის როკისებური მორჩების მოტეხილობები მრავალნაირია. კლინიკურ პრაქტიკაში მიზანშეწონილია იმ კლასიფიკაციით სარგებლობა, რომელიც დაფუძნებულია ქვედა ყბის როკისებური მორჩების მოტეხილობების კლინიკურ-ანატომიურ სურათზე; მოტეხილობის სახის დონის მიხედვით გამოიყოფა: 1) ქვედა ყბის სასახსრე თავის მოტეხილობა (სახსარშიდა); 2) მოტეხილობა როკისებური მორჩის ყელის არეში (სახსრის გარე); 3) მოტეხილობა როკისებური მორჩის ფუძის არეში.

ქვედა ყბის როკისებური მორჩების მოტეხილობების დიაგნოსტიკაში კლინიკურ სიმპტომატიკასთან ერთად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება რენტგენოლოგიურ გამოკვლევას. ტრადიციული რენტგენოგრაფია რთულია გაშიფრისათვის, რადგან მას თან ერთვის თავის ქალას მეზობელი ძვლების ჩრდილები.

ამ მიზნით ჩვენ ფართოდ ვიყენებთ კომპიუტერულ ტომოგრაფიას. კომპიუტერული ტომოგრაფიის სამგანზობილებიანი გამოსახულება იძლევა ზუსტ წარმოდგენას როკისებური მორჩების მოტეხილობის ლოკალიზაციის, მონატეხი ფრაგმენტების შეცილების, სასასხრე თავის ფოსოდან ამოვარდნისა და გადანაცვლების შესახებ.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ეს მეთოდი როკისებური მორჩების ძნელად სადიაგნოსტიკო

მოტეხილობების შემთხვევებში (თვით სასასხრე თავის და სასასარშიდა მოტეხილობები). ამ ჯგუფის ავადმყოფთა უხშირეს შემთხვევებში ნაჩვენებია ქირურგიული მკურნალობა ართროპლასტიკის მეთოდით. ჩვენს მიერ 5 შემთხვევაში ართროპლასტიკისათვის გამოყენებული იყო ძვლის ცემენტი ტიტანის მინი-ფირფიტებით (ყველა შემთხვევაში - ორმხრივად). ყველა შემთხვევაში კოსმეტიკური და ფუნქციური ეფექტი იყო კარგი (დაკვირვების ხანგრძლივობა 6 თვიდან - 2 წლამდე).

## РАННЯЯ АКТИВИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ КАК МЕРА ОПТИМИЗАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Начкепия М.А., Ахаладзе В.М., Копалиани А.Д., Беселия К.В., Симонидзе В.Г.

*Государственный университет А. Церетели, факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия*

На сегодняшний день тактика ранней активизации [РА] (early activity) кардио-хирургических пациентов за рубежом получила широкое признание. Впервые концепция ранней экстубации была предложена анестезиологами госпиталя Святого Томаса (Великобритания) в 1989 году. Затем эта идея была развита группой авторов из Оксфорда [8,13]. В настоящее время окончательно определилась концепция периоперационного процесса “fast track cardiac surgery”, включающего быстрое прохождение пациентом этапов от предоперационной подготовки до операции и выписки из стационара. Необходимыми компонентами этого методичного подхода являются:

1. Короткая дооперационная подготовка или поступление пациента в стационар накануне или в день операции.
2. Использование для анестезии гипнотиков короткого действия или ингаляционных анестетиков низких доз опиоидов или препаратов ультракороткого действия.
3. Быстрое прекращение послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстубация трахеи.
4. Адекватное послеоперационное обезболивание без чрезмерных доз наркотиков или альтернативные методы анестезии.
5. Ускоренная реабилитация ранняя двигательная активность и питание.
6. Сокращение сроков нахождения в отделении интенсивной терапии (в пределах 1 суток и ранняя выписка из стационара - в пределах 5 суток).

7. Продолжение наблюдения в амбулаторных условиях (в пределах 30 суток).

8. Снижение затрат на лечение в результате укорочения госпитализации в стационаре [2,4,20,24,27].

В настоящее время около 154 зарубежных клиник применяют и развивают концепцию РА после различных операций на сердце, из них на первом месте США - 62 медицинских центра.

Концепция РА после кардиохирургических вмешательств определяется тремя основными факторами: клиничко-физиологическими, экономическими и социальными [4,7]. Клиничко-физиологические предпосылки подразумевают стремление клиницистов как можно быстрее после операции восстановить естественные механизмы ауторегуляции и вернуть все системы организма в физиологические рамки. К экономическим факторам следует отнести поиск путей снижения материальных затрат на обеспечение хирургического процесса, в частности, сокращение времени пребывания пациента в дорогостоящем отделении интенсивной терапии (ОИТ) и в клинике в целом. Под социальными факторами подразумевается возрастающая потребность в операциях, особенно в аортокоронарном шунтировании (АКШ).

Большинство авторов главной составляющей РА считают анестезиологическое пособие, которое обеспе-

чивает возможность прекращения ИВЛ и выполнения экстубации трахеи в пределах 6 часов после окончания вмешательств, вместо традиционных методов, подразумевающих пролонгированную седацию и экстубацию трахеи спустя 12-22 часа [2,9,12,15,16]. Во многих центрах сроки экстубации трахеи составляют 8-10 часов [11,19,20,23], некоторые авторы – даже 12 часов после операции рассматривают как РА [10,18]. Тем не менее, наиболее распространенным сроком РА является временной период до 6 часов. Выбор вариантов пособия, обеспечивающего РА пациентов при операциях на сердце, продолжает привлекать внимание исследователей. Такой интерес вполне закономерен, поскольку методика анестезиологического пособия является ключевым элементом РА. На начальном этапе реализации РА ее выполняли, в основном, после операции по поводу клапанной патологии сердца. Внедрение РА у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) происходило постепенно, по мере появления новых препаратов и оптимизации общей анестезии.

Целью исследования является анализ методов анестезии, позволяющих осуществлять раннюю экстубацию и активизацию после кардиохирургических вмешательств.

**Материал и методы.** Проанализированы данные протоколов анестезиологического пособия и течения послеоперационного периода 270 пациентов (210 мужчин и 60 женщин) в возрасте 32-78 лет (средний возраст -  $64,2 \pm 6,5$ ), оперированных по поводу клапанной патологии сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) и аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце за 2009-2011 гг. Продолжительность оперативных вмешательств колебалась в пределах от 220 до 261 мин., ИК - от 36 до 98 мин. дооперационная эхокардиографическая фракция изгнания левого желудочка -  $44,3 \pm 3,4$ ; число шунтированных коронарных артерий -  $3,2 \pm 0,6$ ; функциональный класс NYHA -  $3,4 \pm 0,1$ . По всем показателям группы не имели различий ( $p > 0,05$ ).

В исследование не были включены пациенты с тяжелыми интраоперационными осложнениями (острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность), требующие включения вспомогательного кровообращения.

Полученные в результате исследования данные обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Концепция использования высоких доз опиоидов (50-100 мкг) в кардиоанестезиологии была особенно популярна в 80-90 гг. и

основана на том, что центральная анальгезия обеспечивает стабильность гемодинамики даже у пациентов со сниженными функциональными резервами миокарда. Результатом использования таких доз опиоидов была продленная послеоперационная вентиляция 12-24 часа [22]. Затем появились исследования, которые показали, что центральная анальгезия не полностью обеспечивает защиту пациента от операционного стресса. Стала развиваться концепция сбалансированной анестезии (сочетание ингаляционных и внутривенных анестетиков, альфа-2 агонистов, бета-блокаторов, небольших доз опиоидов), которая обеспечивает супрессию стрессового ответа у кардиохирургических пациентов не хуже центральной анальгезии [12].

Снижение дозировок фентанила происходило постепенно, по мере накопления клинического опыта и получения научных данных о безопасности такой тактики. Значимым аргументом в пользу применения низких дозировок фентанила являются современные исследования. Авторами [1,3,17,26] показано, что достаточная для эффективной анальгезии плазменная концентрация этого опиоида широко варьирует в зависимости от вида и доз одновременно используемых анестетиков. После прекращения введения фентанила, его остаточная концентрация в крови может длительно поддерживаться за счет перераспределения в периферических тканях. Эта концентрация может быть вполне достаточна для эффективной анальгезии.

В последнее время широкое распространение получили изофлюран и севоран, обладающие менее выраженными гемодинамическими эффектами при операциях на сердце и обеспечивающие предсказуемое послеоперационное пробуждение. Внедрение ингаляционной анестезии по low flow и minimal flow anesthesia существенно снижает затраты на использование современных галогеносодержащих анестетиков изофлюрана и севорана и способствует их более активному назначению. Согласно современным представлениям, изофлюран и севоран оказывают на миокард прекоординирующее действие и улучшают течение ближайшего послеоперационного периода после операции на сердце [6].

Не вызывает сомнений, что пропофол вполне удовлетворяет требованиям для поддержания анестезии, ориентированной на РА. Современные подходы к использованию этого препарата не только облегчают РА, но и позволяют уменьшить нежелательное влияние на кровообращение. Изменение спектра средств для общей анестезии обусловлено не только внедрением в практику новых препаратов, но и переориентацией клиницистов на тактику РА.

Таблица 1. Дозы фентанила и схема назначения средств для общей анестезии при операциях на сердце (2009-2011 гг.)

Препарат	2009 (n=80)	2010 (n=80)	2011 (n=80)
фентанил	4,1±0,3	3,8±0,3	3,4±0,2
мидозалм	100%	100%	100%
пропофол	100%	-	-
изофлюран	-	100%	-
суворан	-	-	100%

Таблица 2. Анестезиологическая и реанимационная тактика и сроки послеоперационной госпитализации при операциях на сердце (2009-2011 гг.)

Показатель	2009		2010		2011	
	АКШ n=50	ИК n=30	АКШ n=50	ИК n=30	АКШ n=50	ИК n=30
ИВЛ в ОИТ, ч	4,6±1,6	4,5±1,8	4,8±1,5	4,7±1,6	4,2±1,5	4,1±1,8
пребывание в ОИТ, ч	36,6±4,3	40,2±5,1	37,3±3,5	39,2±4,8	36,4±3,8	38,8±4,9
послеоперац. пребывание в отделении, сутки	7,2±1,9	7,1±2,1	6,8±1,7	6,6±1,8	6,1±1,8	6,2±1,7

Как следует из таблицы 1, внедрение РА обусловило изменение спектра средств для общей анестезии, используемых у всех больных, оперированных по поводу ИБС и клапанной патологии сердца. В 2009 г. этой категории пациентов, в основном, назначали мидозалм и пропофол, средняя доза фентанила - 4,1±0,3; в 2010 г. основными средствами для анестезии были мидозалм и летучий анестетик изофлюран, фентанил - 3,8±0,3; в 2011 г. вместо изофлюрана применяли суворан и фентанил 3,4±0,2. Средний расход наркотического анальгетика во всех группах составил 3,7±0,26 мкг/кг/ч, что свидетельствует об отказе от ориентации на продленную ИВЛ во всех наблюдениях.

Некоторые исследователи для ускорения темпа активизации используют специфические антагонисты анестезиологических препаратов. Пациентам, получающим мидозалм, назначают флумазенил, а для уменьшения остаточной депрессии ЦНС, обусловленной фентанилом, используют микродозы налоксона. С целью уменьшения постмедитации, обусловленной общеанестезическими средствами, назначают пирарцетам, реже аналептики: кордиамин, диетиламид никотиновой кислоты и кофеин. Сохранение к концу операции остаточной миоплегии дает основание для назначения антихолинэстеразных средств [1]. Значимым аспектом общей анестезии, ориентированной на РА, является снижение дозировок фентанила и миорелаксантов длительного действия и его преимущественное назначение в предперфузионный период, при ИК.

К факторам, ограничивающим раннюю экстубацию, относятся возраст, увеличение объема оперативных вмешательств, приводящих к увеличению длительности операции, времени ИК и ишемии миокарда. Сосудистая недостаточность, требующая введения адреналина и норадреналина является риск-фактором

удлинения интенсивной терапии кардиохирургических пациентов после РА [2]. D. Wong и соав. [28] считают использование любых инотропных препаратов, включая допамин и добутамин, достоверным предиктором отказа от РА и увеличения длительности интенсивной терапии до 48 и более часов. Выявлено также, что у пациентов старше 70 лет после РА длительность ИТ может возрастать, в среднем, на сутки [25]. Согласно данным других авторов [25,28], возраст больше 65 лет является достоверным предиктором отказа от РА. Однако, высказывается мнение, что в отсутствии явных противопоказаний пациенты старше 70 лет должны быть активированы в максимально короткие сроки после операции, что укорачивает длительность интенсивной терапии [20,21].

Следует отметить, что пациенты, которым выполняли РА до 2008 г., были моложе, чем остальные, а объем операции был меньше, т.е. прослеживается селекция кандидатов на РА. Начиная с 2008 г., наша клиника применяет анестезиолого-реанимационную тактику, обеспечивающую быстрое прекращение ИВЛ и клиницисты перестают отбирать кандидатов на РА исходя из возраста, функционального класса, фракции изгнания левого желудочка и объема предстоящего вмешательства.

Как следует из таблицы 2, показатели времени послеоперационной ИВЛ в 2009-2011 гг. как после операции аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце, так и по поводу клапанной патологии незначительно отличались и, в среднем, соответственно, составили 4,5±1,5 и 4,4±1,7, что соответствует

международным стандартам РА и составляет, в среднем, 6 часов. Необходимо отметить, что для ускорения темпа активизации специфические антагонисты анестезиологических препаратов не применялись. Клиницисты придерживаются концепции ранней экстубации исходя из того, что необходимо как можно быстрее восстановить естественные механизмы ауторегуляции, которые в условиях анестезии угнетены, что способствует более быстрой нормализации гомеостаза организма. Установлено что ранняя экстубация пациента уменьшает степень травматического повреждения дыхательных путей легких, снижает вероятность развития различных легочных осложнений (пневмония, ателектазирование). На фоне спонтанного дыхания улучшается функция сердечно-сосудистой системы. Немаловажным является фактор уменьшения дискомфорта пациента, связанный с нахождением интубационной трубки в трахее и проведением ИВЛ. Ранняя экстубация пациента значительно снижает расходы клиники и позволяет уменьшить нагрузки персонала отделения ИТ. Большую роль в анестезиологическом обеспечении, направленном на раннюю экстубацию, играет поддержание нормотермии пациента на протяжении всего оперативного вмешательства. Протокол включает следующие факторы: нормотермическая перфузия, предварительное согревание переливанием растворов, применение согревающего матраца, использование специального теплого одеяла [8].

Показателем качества послеоперационной реабилитации является готовность пациента к переводу из отделения ИТ в хирургическое отделение. При РА укорачивается пребывание оперированных пациентов в ОИТ до 1,5 суток, следовательно и время госпитализации в хирургическом отделении, что является признаком ускорения послеоперационной реабилитации. Анализируя длительность нахождения пациентов в отделении ИТ, необходимо учитывать особенности организации лечебного процесса. В нашей клинике пациенты, оперированные на сердце и не нуждающиеся в интенсивном наблюдении и лечении, не переводятся в хирургическое отделение в течение 2 суток и минимальный срок нахождения не имеющего осложнений пациента в отделении ИТ составляет не менее 36 часов.

Послеоперационное пребывание пациентов в стационаре составляло, в среднем,  $7,15 \pm 2,0$  в 2009 году;  $6,7 \pm 1,7$  - в 2010 году;  $6,2 \pm 1,7$  - в 2011, т.е.  $6,6 \pm 1,8$  суток, что незначительно отличается от применяемой в настоящее время концепции РА пациентов после операции на сердце.

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что в 2009-2011 гг. в практику общей анестезии при операциях на сердце внедрена схема анестезии,

базирующаяся на комбинированном использовании следующих препаратов: фентанил (сниженные дозировки), мидазолам, пропофол, летучий анестетик (изофлюран или севоран), т.е. анестезиологических средств, широко распространенных в мировой практике. Применение в практике указанных препаратов позволяет переориентироваться на тактику РА.

Выводы:

1. Применяемые методики анестезии обеспечивают адекватную защиту от операционного стресса и позволяют уменьшить время послеоперационной ИВЛ, а также раньше активизировать пациента, не снижая при этом уровень безопасности пациента.
2. Результаты наших наблюдений и современные литературные данные указывают на целесообразность широкого внедрения тактики РА пациентов после операции на сердце с целью оптимизации кардиохирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзыбинская Е.В., Козлов И.А. Выбор средств для общей анестезии, ориентированной на раннюю активизацию больных, оперируемых по поводу ишемической болезни сердца. *Анестезиология и реаниматология* 2009; 4: 4-10.
2. Дудов П.Р., Дзыбинская Е.В., Козлов И.А. Ранняя активизация больных, оперированных с искусственным кровообращением: концепция, методология, география метода. *Анестезиология и реаниматология* 2009; 2: 56-62.
3. Калви Т., Уильямс Н. Фармакология для анестезиолога. Пер. с англ. М.: 2007; 176.
4. Козлов И.А., Дзыбинская Е.В. Ранняя активизация Больных после реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология* 2010; 5: 9-14.
5. Козлов И.А., Романов А.А., Дзыбинская Е.В., Баланчук А.Е. Ингаляционный оксид азота для профилактики нарушения артериальной оксигенации при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология* 2011; 7(1): 31-35.
6. Кричевский Л.В., Семенов Н.Е., Сетинь Т.В. Анестезиологическое обеспечение миниинвазивных операций на клапанах сердца. *Общая реаниматология* 2013; 5: 48-53.
7. Начкепия М., Ахаладзе В. Копалиани А. Сравнительная характеристика различных методик анестезии при операциях аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце. *Georgian Medical News* 2009; 5: 7-13.
8. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Магилевец А.И., Пчельников В.В., Воронов О.В., Ухренков С.Г. Ранняя активизация Больных при ортотопической трансплантации сердца. *Анестезиология и реаниматология* 2010; 5: 14-18.
9. Скопец А.А., Ломиворото В.В., Карахали Н.Б., Вастьянова Л.В., Ломиворото В.В. Возможность при-

менения севофлурана при проведении искусственного кровообращения. Анестезиология и кардиореанимация 2009; 3: 64-67.

10. Arom K., Emery R., Petersen R. et al. Cost-effectiveness and predictors of early extubation. *Ann Thorac Surg* 1995;60(1):127-132.

11. Cheng DCh. Fast tract cardiac surgery pathways: early extubation, process of care and cost containment. *Anesthesiology* 1998; 88(6): 1429-1433.

12. Cheng DCh., Karski J., Peniston C., Asokumar B. et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation following coronary artery bypass graft (CABG) surgery: A prospective randomized controlled trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 755-764.

13. Chong J, Grebenik C, Sinclair M. et al. The effect of a cardiac surgical recovery area on the timing of extubation. *J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993; 7: 137-141.

15. Doering LV., Imperial-Perez F. Monsein S., et al. Preoperative and postoperative predictors of early and extubation after coronary artery surgery. *Am. J. of Critical Care* 1998; 7: 781-788.

16. Guller U., Anstrom K., Holman W. et al. Outcomes of early extubation after bypass surgery in the elderly. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 781-788.

17. Hadson R., Thomson I., Henderson B., Singh K., Harding G. Paterson D. Validation of fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49: 388-392.

18. Hickey R., Cason B. Timing of tracheal extubation in adult cardiac surgery patients. *J. Card. Surg.* 1995; 10: 340-348.

19. Konstantakos A., Lee J. Optimizing timing of early extubation in coronary artery bypass surgery patients. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 69: 1842-1845.

20. Lee J., Graber R., Popple C. et al. Safety and efficacy of extubation of coronary artery bypass surgery patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12:381-384.

21. Litmathe J., Kurt M., Feindt P., Gams E., Boeken U. Predictors and outcome of ICU readmission after cardiac surgery. *J. Thoracic and Cardiovascular surgery* 2009; 32(1): 43-49.

22. Lowenstein E., Haiiwell P., Levine F. et al. Cardiovascular responses to large doses of intravenous morphine in man. *New England Journal of Medicine* 1969; 281: 1389-1393.

23. Miyamoto T., Kimura T., Hamada T. The benefits and new predictors of early extubation following coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 6: 39-45.

24. Pande R., Nader N., Donias H. et al. Fast-Tracking Cardiac Surgery. *J. Heart Surg Forum* 2003; 6: 244-248.

25. Rady M., Ryan T. Perioperative predictors of extu-

bation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 340-347.

26. Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic Propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2001; 52: 445-451.

27. Warltier D., Myles P., Daly D et al. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *American Society of Anesthesiologists* 2003; 99: 982-987.

28. Wong D., Cheng D., Kustra R. et al. Risk factors of delayed extubation prolong length of stay in the intensive care unit and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: a new cardiac risk score. *Anesthesiologia* 1999; 91: 936-944.

## SUMMARY

### EARLY ACTIVATION OF HEART-OPERATED PATIENTS AS A TOOL FOR OPTIMIZATION OF CARDIO-SURGERY CURATION (REVIEW)

**Nachkepia M., Akhaladze V., Kopaliani A., Beselia K., Simonidze V.**

*A. Tsereteli State University, Faculty of Medicine, Kutaisi, Georgia*

During last years in foreign countries there was widely introduced tactic of early activation of cardio-surgery patients. Necessary components of this methodical approach are early finishing of post-operation artificial respiration and extubation of trachea, shortening of time spending in intensive therapy till 1 day and sign out from stationary after 5 days. As a result of reducing hospitalization period, the curation costs are reduced significantly. Goal of this research was the analysis of methods of anesthesia that allow early extubation and activation after cardio-surgery interventions. There were analyzed data of protocols of anesthesia and post-operation periods for 270 patients. It was concluded that applied methods of anesthesia ensure adequate protection from operation stress and allow reduce time of post-operation artificial respiration, early activation of patients without reducing level of their safety. It was also proved that application of any type of anesthesia medicines is not influencing the temp of post-operation activation. Conducted research is proving the advisability of using tactic of early activation of patients after heart operations and considers this as a tool for optimization of cardio-surgery curation.

**Keywords:** anesthesia, activation, treatments, respiration, ekstubacion.

## РЕЗЮМЕ

### РАННЯЯ АКТИВИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ КАК МЕРА ОПТИМИЗАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Начкепия М.А., Ахаладзе В.М., Копалиани А.Д., Беселия К.В., Симонидзе В.Г.

*Государственный университет Акакия Церетели, факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия*

В последние годы за рубежом тактика ранней активизации кардиохирургических пациентов получила широкое признание. Необходимыми компонентами этого метода являются быстрое прекращение послеоперационной ИВЛ и экстубация трахеи, сокращение сроков пребывания в отделении интенсивной терапии до одних суток и ранняя выписка из стационара - в пределах 5 суток. Исходя из вышеизложенного, в результате сокращения сроков госпитализации пациентов значительно снижаются затраты на лечение.

Целью настоящего исследования явился анализ методов анестезии, позволяющих осуществлять раннюю экстубацию и активизацию после кардиохирургических вмешательств.

Проанализированы данные протоколов анестезиологического пособия и течение послеоперационного периода 270 пациентов. Установлено, что применяемые методы анестезии обеспечивают адекватную защиту от операционного стресса и позволяют уменьшить время послеоперационной ИВЛ, раньше активизировать пациента, не снижая при этом уровень безопасности. Установлено, что применение того или иного препарата не оказывает принципиального влияния на темп послеоперационной активации.

Результаты проведенного исследования указывают на целесообразность широкого внедрения тактики ранней активизации пациентов после операции на сердце и позволяют рекомендовать данный метод как меру оптимизации кардиохирургического лечения.

## რეზიუმე

პაციენტთა ადრიანი გააქტიურება გულზე ოპერაციის შემდგომ პერიოდში, როგორც კარდიოქირურგიული მკურნალობის ოპტიმალური საშუალება (მიმოხილვა)

მ. ნაჭყეპია, ვ. ახალაძე, ა. კობალიანი, კ. ბესელია, ვ. სიმონიძე

აკ. წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის ფაკულტეტი, ქუთაისი, საქართველო

სადღეისოდ საზღვარგარეთ ფართო აღიარება მოიპოვა კარდიოქირურგიული პაციენტების ადრიანი გააქტიურების ტაქტიკამ, რომლის აუცილებელ კომპონენტს წარმოადგენს პოსტოპერაციული ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის სწრაფი შეწყვეტა და ტრაქეის ექსტუბაცია, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ყოფნის ვადის შემცირება ერთ დღემდე და სტაციონარიდან გაწერა 5 დღემდე ვადაში, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის ვადას და მკურნალობის ხარჯებს. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანესთეზიის მეთოდების ანალიზი, რომლებიც უზრუნველყოფენ კარდიოქირურგიული ჩარევის შემდეგ ადრიან ექსტუბაციას და გააქტიურებას. გაანალიზებულია ანესთეზიოლოგიური საშუალებების პროტოკოლები და ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მიმდინარეობა 270 პაციენტის შემთხვევაში. დადგენილია, რომ გამოყენებული ანესთეზიის მეთოდები უზრუნველყოფს ადეკვატურ დაცვას ოპერაციული სტრესიდან, ოპერაციის შემდგომ პერიოდის ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ვადის შემცირების, პაციენტების ადრიან გააქტიურებას უსაფრთხოების სრული დაცვით. დადგენილია, რომ გამოყენებული პრეპარატები არ ახდენს პრინციპულ გავლენას ოპერაციის შემდგომ გააქტიურების ტემპზე. შესრულებული სამუშაო ადასტურებს გულზე პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტების ადრიანი გააქტიურების ტაქტიკის ფართოდ შემოღების მიზანშეწონილობას. ავტორები რეკომენდაციას უწევენ აღნიშნულ მეთოდს, როგორც კარდიოქირურგიული მკურნალობის ოპტიმალურ საშუალებას.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Грабарь В.В.

*Центр репродукции человека «САНА-МЕД», Харьков, Украина*

Многочисленные современные исследования позволяют рассматривать нарушения репродуктивной функции человека как мультифакториальные состояния, которые являются результатом взаимодействия генетических и средовых факторов [2,3]. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), такие как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с intracytoplasmic sperm injection (ICSI) позволяют ранее инфертильным мужчинам иметь детей. Тем не менее, приходится встречаться со случаями повторяющихся неэффективных циклов ВРТ, что, вероятно, связано с генетическими особенностями бесплодных супругов [4]. Преодоление с помощью ВРТ таких биологических барьеров как цервикальная слизь, zona pellucida яйцеклетки, а также использование незрелых мужских гамет при пункционных методиках получения спермиев повышают вероятность наследования аномального генетического материала от отцов [8]. В связи с этим выявление генетических нарушений при мужском бесплодии и разработка на этой основе комплекса диагностических и профилактических мероприятий для рождения здорового ребенка является чрезвычайно актуальной задачей.

Целью исследования явилось установление вида и частоты генетических нарушений при различных видах мужского бесплодия.

**Материал и методы.** На I этапе работы проведено медико-генетическое консультирование (МГК) и цитогенетическое обследование 118 пациентов с бесплодием, а также 52 мужчин с нормальной репродуктивной функцией. Критерием включения мужчин в исследование были выявленные у них спермиологические нарушения [11]. В зависимости от уровня нарушений в мужской репродуктивной системе пациенты с бесплодием разделены на 4 подгруппы. К претестикулярному бесплодию отнесены 3 мужчин (2,5%), у 2 из них отмечался гипогонадотропный гипогонадизм, что результировало недостаточную гормонпродуцирующую и спермобразующую функции яичек; у 1 – нормогонадотропный гипогонадизм, вызванный подавлением функции гипоталамо-гипофизарной системы высоким уровнем пролактина. Тестикулярное бесплодие (необструктивная азооспермия) выявлено у 38 (32,2%) пациентов, из них у 17 была врожденная, у 21 - приобретенная недостаточность функции яичек, что привело к развитию гипергонадотропного состояния. Посттестикулярное бесплодие установлено у 34 (28,8%) мужчин, из них у большинства (25) была

обструктивная азооспермия за счет врожденной (у 6) или приобретенной (у 19) обструкции семявыносящих протоков; у 6 выявлены антиспермальные антитела в крови и сперме; у 3 - нарушения выделения спермы вследствие стволовой гипоспадии (1), эректильной (1) и эякуляторной (1) дисфункции. К идиопатическому бесплодию было отнесено 43 пациентов (36,4%) с выраженными спермиологическими нарушениями, которые не имели очевидных причин бесплодия по физикальным и лабораторным данным. Пациенты с фенотипическими синдромами и цитогенетическими нарушениями исключались из дальнейшего исследования.

На II этапе у мужчин с бесплодием проведены молекулярно-генетические исследования микроделеции в Y-хромосоме (AZF-локус), полиморфизма CAG-повторов в 1 экзоне гена андрогенового рецептора (AR), мутаций гена CFTR, фрагментации ДНК.

Цитогенетическое исследование проводилось на препаратах метафазных хромосом, полученных из лимфоцитов периферической крови, культивируемых в условиях *in vitro* по общепринятому протоколу [9]. При обнаружении количественных и структурных aberrаций хромосом анализировали до 40 метафазных пластинок при увеличении  $\times 1125$ . Оценку величины C-гетерохроматинового блока проводили полуколичественным методом, в качестве группы сравнения использовали данные общепопуляционного исследования [1]. Запись цитогенетического диагноза проводилась по международной номенклатуре стандартизации цитогенетических исследований (ISCN, 2013) [9].

Для проведения молекулярно-генетических исследований выполнялись: выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови по протоколу производителя (DLAtom™ Prep100 (Isogene Lab. Ltd, Россия)); амплификация всех исследуемых фрагментов ДНК методом ПЦР на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Последовательность праймеров и условия амплификации для микроделеционного анализа Y-хромосомы, для определения CAG-повторов в гене AR, мутаций гена муковисцидоза (CFTR) проводились согласно протоколам ABI Prism 3100 Genetic Analyzer Kits “Applied Biosystems”. Идентификацию аллелей проводили посредством программного обеспечения GeneMapper v. 3.5 “Applied Biosystems”.

Для проведения анализа фрагментации ДНК использовался метод sperm chromatin dispersion (Halo Sperm, Halotech, Испания). Были использованы диагностические критерии значимости фрагментации сперматозоидов, предложенные Evenson S. et al. [5], при этом рассчитывался процент сперматозоидов с фрагментированной ДНК (sperm DNA fragmentation (SDF)), который вычислялся по формуле:  $SDF, \% = \frac{\text{фрагментированные} + \text{деградированные сперматозоиды}}{\text{общее количество подсчитанных клеток}} \times 100$ .

Статистическую обработку результатов проводили по t-критерию в программе STATISTICA, а также по  $\chi^2$  в программе STATGRAF. Достоверными считали различия при значениях с вероятностью  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Оценка данных анамнеза, осмотра, соматического статуса позволила выделить некоторые фенотипические синдромы.

Так, диагноз синдрома Каллмана был поставлен пациенту с необструктивной азооспермией в сочетании с аносмией, снижением слуха; при гормональном обследовании выявлен низкий уровень тестостерона, крайне низкие уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона. В родословной пробанда прослеживаются симптомы заболевания с X-сцепленным наследованием (рис. 1).

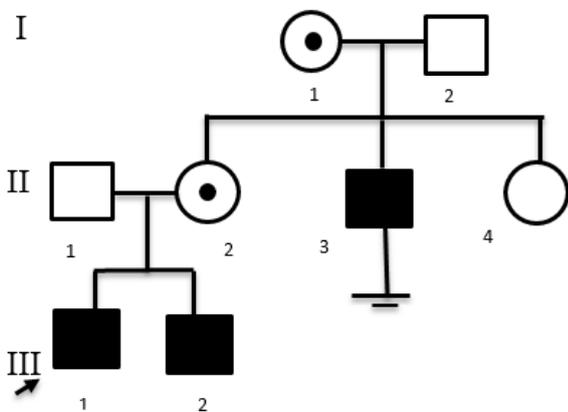


Рис. 1. Родословная пациента с синдромом Каллмана  
II.3 Дядя пробанда имел бесплодный брак  
III.1 У сибса пробанда – нарушен слух, аносмия, расщелина губы и неба

У одного из пациентов с тестикулярным бесплодием выявлена неполная форма синдрома Картагенера. Данный диагноз поставлен на основании тяжелой необструктивной астенозооспермии, соматической патологии (situs inversus), рецидивирующих риносинуситов, инфекций верхних дыхательных путей (ВДП), осложнившихся бронхоэктазами и анализа родословной, выявившего вероятное аутосомно-рецессивное наследование заболевания (рис. 2).

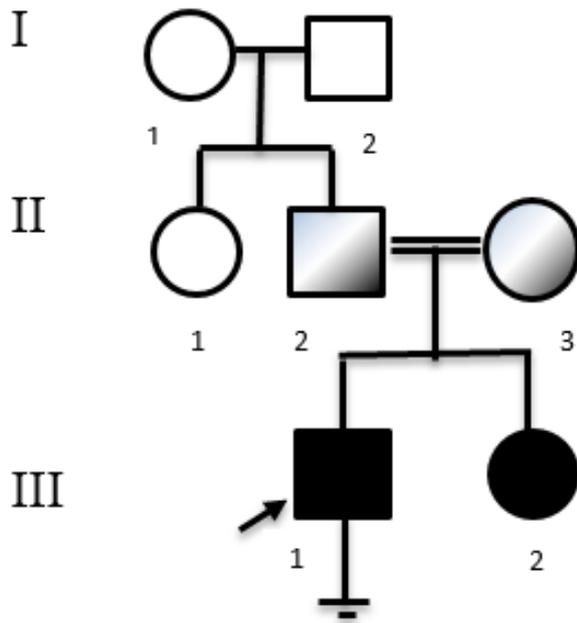


Рис. 2. Родословная пациента синдромом Картагенера  
II.2 Родители пробанда - двоюродные сибсы  
II.3  
III.2 У сестры пробанда – хронический обструктивный бронхит, полипы в придаточных пазухах носа, situs inversus

В 1 случае нами был фенотипически поставлен диагноз синдром Юнга на основании обструктивной азооспермии (при нормальной концентрации фруктозы, рН и объема эякулята) в сочетании с анамнезом частых инфекций ВДП.

По данным клинко-генеалогического анализа у одного мужчины с обструктивной азооспермией установлен диагноз поликистоза почек с аутосомно-доминантным типом наследования. У пробанда кроме патологии почек были выявлены множественные кисты в печени и селезенке, а также в придатках яичка и семенных пузырьках, что и привело к обструктивной азооспермии; имела место вторичная гипертензия.

Таким образом, у мужчин с бесплодием имеет местоотягощенная наследственность, что необходимо учитывать при консультировании на этапе подготовки семей к ВРТ.

Исследование кариотипа выявило хромосомные нарушения у 16 (13,6%) и хромосомный полиморфизм у 18 (15,3%) бесплодных мужчин. Необходимо отметить, что хромосомная патология выявлялась при тестикулярном и идиопатическом и не обнаруживалась при претестикулярном и посттестикулярном бесплодии.

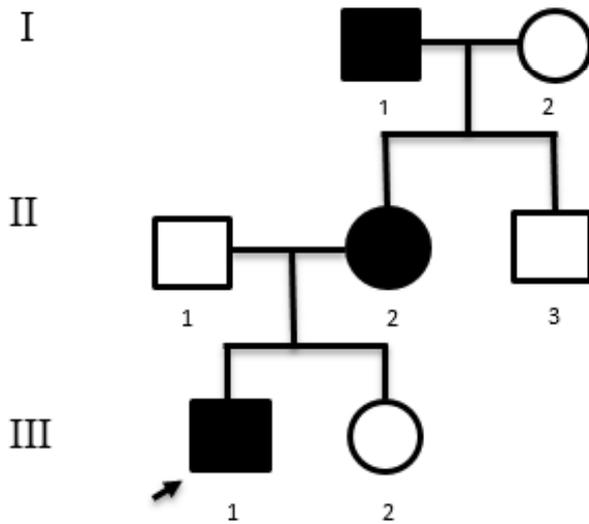


Рис. 3. Родословная пациента с поликистозом почек  
I.1 Дедушка пробанда умер в молодом возрасте от осложнений гипертензии  
II.2 У матери при родах пробандом была тяжелая сочетанная преэклампсия на фоне заболевания почек

При мужском бесплодии анеуплоидии определены в 7 (5,9%) случаях, при этом все пациенты имели тестикулярный уровень. В двух случаях у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом и азооспермией выявлен кариотип 47,XXY. Пробанды имели фенотипические черты, соответствующие синдрому Клайнфельтера. У одного пациента астенической конституции с тестикулярным бесплодием (олигозооспермия при гипергонадотропном гипогонадизме) выявлен кариотип 47, XYY. Двое мужчин с азооспермией и гипергонадотропным гипогонадизмом имели мозаицизм 47 XXY/46XY (mos 47,XXY[12]/46,XY[28] и mos 47,XXY[9]/46, XY[31]). У одного пациента с азооспермией и нормогонадотропным гипогонадизмом был мозаичный кариотип mos 45,X[6]/46,XY[34] при нормальном мужском фенотипе. У 26-летнего пациента с тестикулярным бесплодием (тяжелая олигоспермия, нормогонадотропный гипогонадизм) при нормальном фенотипе выявлен мозаичный кариотип mos 47,XY, + mar[8]/46,XY[32].

Структурные аномалии хромосом при мужском бесплодии диагностированы в 9 (7,6%) случаях. У одного мужчины без фенотипических особенностей с выраженной олигозооспермией выявлен кариотип 45,XY,der(13;14)(q10;q10). Кариотип еще одного соматически здорового пациента с олигоспермией был 46,XY,t(9;15)(q21;p11). В двух случаях у мужчин с азооспермией выявлены парацентрические инверсии хромосомы 7 (46,XY,inv(7)(q11q22) и 46,XY,inv(7)(q22q34)). В двух случаях у соматически здоровых пациентов с азооспермией и гипергонадотропным гипогонадизмом (тестикулярное бесплодие) определены нарушения хромосом 11 и Y (46,XY,inv(11)(q21q23) и 46,XY,inv(Y)(p11q12)). У трех пациентов, которые ранее были отнесены к категории

идиопатического бесплодия, нами выявлены перичентрические инверсии хромосомы 9 (2 – 46,XY,inv(9)(p11q12) и 1 - 46,XY,inv(9)(p11q13)).

У мужчин с бесплодием хромосомный полиморфизм встречался в 2 раза чаще, чем у здоровых - 18 (15,3%) и 4 (7,7%), соответственно ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто отмечен полиморфизм гетерохроматина хромосом 9 (9qh+, 9ph+, 9pqh), Y (Yqh+), 1 (1qh+, 1pqh), реже - варианты 14 cenh+, 16qh+, 17 ph+.

На II этапе исследования были исключены 20 пациентов (4 - с фенотипическими синдромами и 16 - с хромосомной патологией).

Микроделеционный анализ локусов AZFa,b,c, проведенный у 98 мужчин с бесплодием, позволил выявить микроделецию в AZFc (sY255) у 3 пациентов с необструктивной азооспермией (тестикулярное бесплодие), что составило 3,1% от общего количества случаев мужской инфертильности и 7,9 % необструктивной азооспермии. Научные данные последних лет имеют следующую статистику – в 10-15% случаях необструктивной азооспермии обнаруживаются микроделеции AZF-локуса, чаще всего в AZFc, при этом имеет место разная степень нарушения сперматогенеза – от олигозооспермии до азооспермии [6]. Микроделеции в локусах AZFa и AZFb связаны с более выраженными нарушениями сперматогенеза, чем в AZFc [10]. У мужчин контрольной группы, а также при посттестикулярном и идиопатическом бесплодии микроделеций в локусах AZFa, AZFb, AZFc ( $p < 0,05$ ) не выявлено.

В подгруппах бесплодных мужчин (98) нами проведено исследование мутаций гена андрогенового рецептора (AR) путем исследования количества тринуклеотидных повторов (CAG), локализованных на Xq11-12. Нами выявлено 2 пациента с необструктивной азооспермией (тестикулярное бесплодие), имевших патологический аллель гена AR (32 CAG-повтора), что составило в наших наблюдениях 2,0% мужского бесплодия и 5,3% случаев необструктивной азооспермии. Этот пациент имел фенотипические черты, характерные для андрогенной нечувствительности (крипторхизм, гипоспадия, гинекомастия, сниженное лобковое и подмышечное оволосение, высокий уровень ЛГ, тестостерона). Среди мужчин с претестикулярным, посттестикулярным, идиопатическим бесплодием и в контрольной группе патологический аллель гена AR не выявлялся ( $p < 0,05$ ). По современным научным данным, среди бесплодных мужчин с азооспермией и тяжелой олигоспермией мутация в AR-гене встречается в 2-3% случаев [6].

Нами проведено обследование 98 инфертильных мужчин на носительство мутаций гена CFTR, которые выявлены в 4 случаях обструктивной азооспермии - посттестикулярное бесплодие (4,1% от общего коли-

чества мужского бесплодия и 16,0% обструктивной азооспермии). У одного пробанда с обструктивной азооспермией выявлен генотип delF508/IVS8-5T, при этом клинической картины муковисцидоза у него не было, а имело место двустороннее отсутствие семявыносящих протоков. По современным литературным данным, у к компаунд-гетерозигот, один аллель которых несет “тяжелую”, а другой “мягкую” мутации, не развивается клиническая картина муковисцидоза. В то же время значительное снижение количества CFTR-белка (в случае аллеля 5T - менее 30% от нормы) приводит к определенным патологическим изменениям [6].

Еще один пациент был гетерозиготным носителем мутации delF508, у него имела место односторонняя агенезия семявыносящего протока. В 2 случаях у мужчин с тяжелой олигозооспермией (посттестикулярное бесплодие) выявлена мутация IVS8-5T в гетерозиготном состоянии. Среди мужчин с претестикулярным, тестикулярным, идиопатическим бесплодием и контрольной группы изучаемых мутаций гена CFTR не выявлено ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в нашем наблюдении каждый шестой мужчина с обструктивным бесплодием являлся носителем мажорных мутаций гена муковисцидоза, что согласуется с данными других авторов о частоте встречаемости данных мутаций с развитием экскреторного мужского бесплодия [3], а широкое распространение их носительства в европейской популяции, особенно в эру преодоления бесплодия с помощью ЭКО+ICSI, делает высоко вероятным рождение ребенка больного муковисцидозом при отсутствии тестирования родителей на мутации гена CFTR [12].

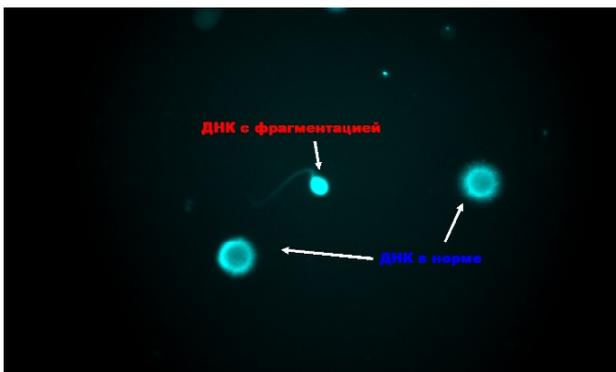


Рис. 4. Сперматозоиды с нормальной и фрагментированной ДНК

Нами проведен анализ фрагментации ДНК у 98 мужчин с бесплодием. На рис. 4 представлены сперматозоиды с нормальной и фрагментированной ДНК. У 37 (37,8%) бесплодных мужчин выявлено более 20% SDF. Средний показатель SDF в группе с мужским бесплодием составил  $28,6 \pm 3,2\%$  (при претестикулярном –  $15 \pm 1,2\%$ ; при тестикулярном –  $36,1 \pm 4,5\%$ ; при посттестикулярном

–  $29,4 \pm 6,1\%$ , при идиопатическом –  $25,6 \pm 3,9\%$ ), у пациентов с нормальной репродуктивной функцией  $10,9 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,05$ ). То есть, повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов может рассматриваться как весомый фактор репродуктивных неудач, что также находит подтверждение в работах других авторов [7].

Таким образом, мужское бесплодие является патологическим состоянием репродуктивной системы, имеющим более чем в половине случаев генетическую составляющую как единственную причину либо ассоциированную с другими факторами. Супружеские пары, участвующие в программах ВРТ должны быть информированы о риске передачи патологических признаков своему потомству и проходить МГК накануне проведения ВРТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берешева А.К., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Колотий А.Д., Юров Ю.Б. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования вариабельности гетерохроматиновых районов хромосом у 600 супружеских пар с нарушением репродуктивной функции. Проблемы репродукции 2008; 6: 55-59.
2. Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты репродуктивных потер. Проблемы репродукции 2010; 6: 39-43.
3. Заставна Д.В., Терпиляк О.І, Гулеюк Н.Л. та ін. Вивчення генетичних аспектів епродуктивних порушень у людини. Вісник Українського товариства генетиків та селекціонерів 2008; 6(2): 201-208.
4. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ: МОЗ України; 2011: 23.
5. Evenson D., Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. Reprod. Biomed Online 2006; 12: 466-472.
6. Huynh T., Mollard R., Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. Human Reproduction Update 2002; 8(2): 183-198.
7. Oleszczuk K, A. Giwercman, M. Bungum. Intra-individual variation of the sperm chromatin structure assay DNA fragmentation index in men from infertile couples. Human Reproduction 2011; 26(12): 3244-3248.
8. Pharoah P.O.D. Causal hypothesis for some congenital anomalies. Human Genetic 2005; 8: 543-550.
9. Shaffer L.G., McGowan J.J., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Basel: S. Karger: 2013; 235.
10. Silber S.G., Repping S. Transmission of male infertility to future generations lessons from Y-chromosome. Human Reproduction Update 2002; 8(3): 217-229.
11. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5-d edition. – World Health Organisation: 2010; 286.

12. Zhu J.L., Basso O., Obel C. et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish

national birth cohort. British Medical Journal 2006; 33: 679-681.

## SUMMARY

### GENETIC ASPECTS OF MALE INFERTILITY

**Grabar V.**

*Center of Human Reproduction, "SANA-MED", Kharkiv, Ukraine*

We examined 118 men with infertility. Among them we identified phenotypic syndromes associated with infertility in 4 and chromosomal abnormalities in 16. Further molecular genetic study of 98 infertile men found that microdeletions in AZFc-locus had 3, pathological

AR allele had 2, CFTR gene mutation had 4 of them. In 37 infertile men an increased DNA fragmentation index (>20%) was found.

**Keywords:** male infertility, genetic factors.

## РЕЗЮМЕ

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**Грабарь В.В.**

*Центр репродукции человека «САНА-МЕД», Харьков, Украина*

Проведено обследование 118 мужчин с бесплодием и 52 мужчин с нормальной репродуктивной функцией. У 4 выявлены фенотипические синдромы, ассоциированные с бесплодием, у 16 хромосомные нарушения. Дальнейшее молекулярно-генетическое обследование

98 инфертильных мужчин выявило, что 3 из них имеют микроделеции в AZFc-локусе, 2 – патологический аллель гена AR, 4 – мутации гена CFTR. У 37 бесплодных мужчин выявлен повышенный индекс фрагментации ДНК (более 20%).

## რეზიუმე

მამაკაცის უშვილობის გენეტიკური ასპექტები

ვ. გრაბარი

ადამიანის რეპროდუქციის ცენტრი "სანა-მედი", ხარკოვი, უკრაინა

შესწავლილია 118 უშვილო მამაკაცი და 52 მამაკაცი ნორმალური რეპროდუქციული ფუნქციით. 4 მამაკაცს აღმოაჩნდა ფენოტიპური სინდრომი, ასოცირებული უშვილობასთან, 16 - ქრომოსომული დარღვევები. 98 უშვილო მამაკაცის მოლეკულარ-გენეტიკურმა შესწავლამ

გამოავლინა, რომ მათ შორის 3 მამაკაცს AZFc-ლოკუსში აღენიშნებოდა მიკროდელეცია, 2-ს - AR გენის პათოლოგიური ალელი, 4 - CFTR გენის მუტაციები. 37 უშვილო მამაკაცს აღმოაჩნდა დნმ-ის ფრაგმენტაციის მომატებული ინდექსი (20%-ზე მეტი).

## МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ I ТИПА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Джаши Л.М., Гогобашвили Н.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Изучению вопросов патогенеза и лечения болезней пародонта посвящены многочисленные теоретические и клинические исследования. Однако, по сей день иммунологические механизмы пародонтита еще не раскрыты [1,2,8].

Ввиду того, что одним из важнейших механизмов развития воспалительных процессов является дезорганизация соединительной ткани и ее основного белка коллагена, сопровождающаяся нарушением ее барьерной функции и изменением иммунологической реактивности организма [3,4,5,6,7,9], особое значение приобретает изучение механизмов аутоагрессии к коллагену при пародонтите.

Литературные данные о деградации коллагена касаются, в основном, биохимических аспектов распада коллагена - активности коллагеназы, выявления пролина и оксипролина в сыворотке крови. Иммунологические механизмы аутоагрессии к коллагену не изучены.

Целью исследования явилось изучение механизмов аутоиммунного процесса к коллагену I типа, в частности, особенностей динамики изменения клона антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа в крови, уровня коллагена I типа и титров аутоантител к коллагену I типа в сыворотке крови.

**Материал и методы.** Наблюдались 179 больных различными (65 легкой, 65 средней и 49 тяжелой) формами хронического генерализованного пародонтита. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц с интактным пародонтом. Исследуемые лица подвергались слепым рандомизированным методом.

Уровень коллагена I типа и и титры аутоантител к коллагену I типа в сыворотке крови определяли непрямым методом Coons A.H. с использованием иммуносорбента на зернах сафарозы 4В, активизированных CnVg адсорбированными антителами к коллагену I типа и CnVg адсорбированными коллагеном I типа).

Количественные изменения антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа определяли с использованием тест системы – коллаген I типа адсорбированный на танинобработанных эритроцитах.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с применением программного пакета SPSS v.11.0.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что показатель содержания коллагена I типа в сыворотке крови повышается при всех формах пародонтита с различной интенсивностью.

В сыворотке больных легкой формой пародонтита по сравнению со здоровыми лицами, содержание коллагена I типа выше вдвое ( $1:34,83 \pm 2,77$  против  $15,2 \pm 1,92$ ;  $p < 0,001$ ); более интенсивно - у больных пародонтитом средней тяжести ( $1:48,12 \pm 3,51$  против  $1:34,83 \pm 2,77$   $p < 0,05$ ). При тяжелых формах пародонтита увеличение количества коллагена I типа выражено наиболее интенсивно, достигая, в среднем,  $1:73,47 \pm 5,36$ , что почти в 5 раз выше его уровня у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Вышеприведенные данные свидетельствуют, что содержание коллагена I типа в крови при пародонтите зависит от степени генерализации процесса. Чем генерализованнее процесс, тем выше показатель содержания коллагена I типа в сыворотке крови, и наоборот. Повышение количества коллагена при пародонтите отражает не регенеративные физиологические процессы, а дегенеративные изменения, развивающиеся в тканях пародонта в процессе воспаления.

Эти данные позволяют предположить, что в воспалительном очаге под влиянием бактериальных токсинов и ферментов (гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, протеаза, глюколипидаза, коллагеназа и др.) происходит распад основного вещества – коллагена, в результате чего некоторые его детерминанты оголяются и становятся иммуногенными. После их фагоцитоза макрофагами и другими клетками (дендритные, эпителиальные и др.) образовавшиеся суперантигены ассоциируются с молекулами HLA II класса и рецепторами  $\beta$ -цепи T-лимфоцитов в виде нового детерминант-носителя циркулируют в организме. Находясь в циркуляции, они взаимодействуют со многими клонами антигенреактивных T-лимфоцитов, в том числе с аутореактивными клонами T-лимфоцитов и вызывают индукцию сложных иммунных процессов, которые обуславливают развитие как защитных реакций против микробной агрессии, так и деструктивных процессов.

О вышеизложенном свидетельствуют результаты исследования антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа. Установлено, что при данной патологии происходит селекция аутоагрессивных лимфоцитов к коллагену I типа, на что указывает повышение их количества в крови. Среди больных легкой формой па-

родонтита количество антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа в крови по сравнению со здоровыми лицами увеличено вдвое ( $8,41 \pm 0,27$  против  $4,17 \pm 0,27$ ,  $P < 0,05$ ), более интенсивно повышено количество указанного клона лимфоцитов у больных средней формой ( $10,6 \pm 0,35$ ,  $p < 0,05$  в сравнении с легкими формами).

У больных тяжелой формой аутоиммунная реакция к коллагену I типа выражена более интенсивно, чем при легкой и средней формах заболевания. У этих больных количество антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа в крови составляет, в среднем,  $15,9 \pm 0,54$ ,  $p < 0,01$  по сравнению с данными больных легкими и средними формами пародонтита.

В исследованиях этой серии установлено, что при пародонтите усиливается селекция антигенреактивного клона к коллагену I типа, интенсивность которой зависит от степени генерализации процесса. Повышение количества указанного клона Т-лимфоцитов позволяет предположить, что при пародонтите развивается аутоиммунный процесс к коллагену I типа, интенсивность которого отражает изменения количества аутореактивных лимфоцитов.

Первым признаком нарушения толерантности к коллагену является повышение аутоантител в сыворотке крови, высокие титры которых свидетельствует об усилении аутоиммунных процессов к нему. Использование высокочувствительного специфического метода Кунса дает возможность установить, что при пародонтите у 71% больных в сыворотке крови выявляются аутоантитела к коллагену I типа, титры которых, в среднем, составляют  $1:43,91 \pm 3,56$ , тогда как у лиц с интактным пародонтом указанные антитела выявлены в 26% случаев и в незначительном количестве (титр в среднем составил  $1:1,12 \pm 0,41$ ). Аутоиммунный процесс к коллагену I типа более интенсивно оказался выраженным при тяжелой форме пародонтита, у 75,51% больных этой группы выявлены более высокие показатели аутоантител к коллагену I типа ( $1:67,89 \pm 9,0$ ), чем у больных с легкими и средними формами ( $1:28,55 \pm 3,99$  и  $1:39,3 \pm 3,06$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, установлено, что при генерализованном пародонтите развивается аутоиммунный процесс к коллагену I типа, интенсивность которого отражает тяжесть и течение патологического процесса в ткани пародонта, о чем свидетельствуют: нарушение синтеза и ресинтеза коллагена I типа и развитие деструктивных процессов с последующим повышением концентрации коллагена I типа в сыворотке крови; усиление селекции антигенреактивных к коллагену I типа лимфоцитов, что вызывает повышение иммунных к коллагену I типа лимфоцитов в периферической крови;

появление в сыворотке крови у больных пародонтитом аутоантител к коллагену I типа; изменения указанных параметров обусловлены тяжестью патологического процесса в ткани пародонта - чем генерализованнее процесс, тем выше их абсолютные показатели, и наоборот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. М.: 2009; 224.
2. Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Флорова О.А. Современные взгляды пародонтита: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей. М.: 2004; 64.
3. Ahuja T., Dhakray V., Mittal M., Khanna P., Yadav B., Jain M. Role of collagen in the periodontal ligament. A. Review. 2012; ispub.com /IJMB/10/1/14070
4. Hendler A., Mulli T.K., Hughes F.J., Perrett D., Bombardieri M., Hourri-Haddad Y., Wiess E., Nissim A. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. J. Dent Res. 2010; 89 (12):1389-94.
5. Henriques M.E., Pinto M. Type I collagen: Biological Functions, synthesis and Medicinal applications. 2012; 198.
6. Motta F.N., Azevedo C., Araujo C.N., Santana J.S., Bastos I.M. Degradation of Type I collagen and Pathogenesis of Infectious Diseases. Laboratory of Pathogen-Host Interface, Department of Cell Biology, the University of Brasilia 2012.
7. Petroni R.C., Sarmenti Rios E.C., Soriano F.G. Collagen I synthesis, Biological Functions and Medical Applications during systemic Inflammation. Department of Emergency Medicine, University of São Paulo Medicine School, Brazil. 2012.
8. Wolf H.I., Edith M. Rateitschack Parodontology. Georg. Time Verlag. 2004; 548-564.
9. Yoshiyuki Kumada, Shuguang Zhang. Significant Type I and Type III Collagen Production from Human Periodontal Ligament Fibroblasts in 3D Peptide Scaffolds without Extra Growth Factors 2010; 5(4).

## SUMMARY

### AUTOIMMUNE MECHANISMS TOWARD TYPE I COLLAGEN DURING PARODONTITIS

**Jashi L., Gogebashvili N.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

The article presents original data about autoimmune mechanisms according to the severity of the process during the chronic generalized Parodontitis.

The medical examination of 179 patients with different forms of Parodontitis demonstrated that during Parodontitis the synthesis and re-synthesis of type I Collagen is nega-

tively affected and as a result, type I Collagen concentration in the blood serum raises. In addition, the selection of antigen reactive lymphocytes increases toward Type I Collagen, which in turn boosts their quantity in blood and also stimulates the creation of auto-antibodies toward Type I Collagen. This is reflected by the increased quantity of auto-antibodies in the blood serum. The intensity of these processes amplifies as the Parodontitis inflammation becomes more severe.

These results demonstrate that the autoimmune process develops toward Type I Collagen during Parodontitis and its intensity reflects the severity of the pathological processes in Parodontitis.

**Keywords:** autoimmune mechanisms, parodontit, collagen type I, antigen reactive lymphocytes, auto-antibodies.

## РЕЗЮМЕ

### МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ I ТИПА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Джашаи Л.М., Гогებაშვილი Н.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

В статье представлены оригинальные данные о механизме аутоиммунного процесса при хроническом генерализованном пародонтите с учетом тяжести процесса.

Исследование 179 больных различными формами пародонтита выявило нарушение синтеза и ресинтеза коллагена I типа, с последующим повышением его концентрации в сыворотке крови, усиление селекции антигенреактивных лимфоцитов к коллагену I типа, в результате чего увеличивается число указанных клеток в крови; последнее стимулирует образование аутоантител к коллагену I типа, о чем свидетельствует повышение показателей аутоантител в сыворотке крови. Интенсивность указанных процессов усиливается параллельно нарастания тяжести воспалительного процесса в пародонте.

Полученные данные позволяют заключить, что при пародонтите развивается аутоиммунный процесс к коллагену I типа, интенсивность которого отражает глубину патологического процесса в ткани пародонта.

რეზიუმე

აუტოიმუნური მექანიზმები I ტიპის კოლაგენის მიმართ პაროდონტიტის დროს

ლ. ჯაში, ნ. გოგებაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ნაშრომში წარმოდგენილია ორიგინალური მონაცემები ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს აუტოიმუნური მექანიზმების შესახებ პროცესის სიმძიმის გათვალისწინებით.

პაროდონტიტის სხვადასხვა ფორმით დაავადებული 179 ავადმყოფის გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ პაროდონტიტის დროს ირღვევა I ტიპის კოლაგენის სინთეზი და რესინთეზი, რასაც თანახლავს სისხლის შრატში მისი კონცენტრაციის მომატება; ძლიერდება I ტიპის კოლაგენის მიმართ ანტიგენრეაქტიული ლიმფოციტების სელექცია, რაც იწვევს სისხლში მათი რაოდენობის მატებას და I ტიპის კოლაგენის მიმართ აუტოანტიგენულელების წარმოქმნის სტიმულაციას. ამაზე მიუთითებს აღნიშნული აუტოანტიგენულელების ტიტრების მომატება სისხლის შრატში. ამ პროცესების ინტენსივობა ძლიერდება პაროდონტში ანთებითი პროცესის სიმძიმის პარალელურად.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ პაროდონტიტის დროს ვითარდება აუტოიმუნური პროცესი I ტიპის კოლაგენის მიმართ, რომლის ინტენსივობა ასახავს პაროდონტიტის ქსოვილებში პათოლოგიური პროცესების სიმძიმეს.

## ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гордиенко С.А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Известно, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) изменена структура капиллярной и лимфатической сетки слизистой оболочки протезного ложа. При действии на нее такого травматического фактора как несъемный протез, в слизистой возникают воспалительные осложнения [7,11].

За последние годы предложено множество технических решений устранения и профилактики данного осложнения.

Так, Х.А. Каламкаров, С.И. Абакаров и Н.И. Безсонова предложили готовые металлокерамические мостовидные протезы фиксировать на временный цемент сроком до 60 дней. С этой целью использовали разработанный состав для временной фиксации несъемных зубных протезов, который имеет следующие компоненты: окись цинка, сульфат цинка, вазелиновое масло, твин-80, канифоль, гвоздичное масло, коалин, амидопирин. Разработанная смесь состоит из 2 масс-основной и массы-катализатора для ротовой полости, имеет хорошие фиксирующие свойства, которые сохраняются на протяжении двух месяцев, при необходимости зубные протезы снимаются без большого усилия [цит. по 1]. Недостатки способа связаны с тем, что он не приспособлен для использования у больных артериальной гипертензией.

Известен способ профилактики и ортопедического лечения протезных стоматитов у больных сахарным диабетом путем введения лекарственного препарата в массу акриловой пластмассы до полимеризации пластмассового протеза [9].

Однако, выход лекарственных препаратов из тела протеза при эксплуатации оставляет свободные поры в структуре пластмассы, которые могут заполняться различной микрофлорой, вызывать аллергические реакции и ослаблять конструкцию протеза.

Наиболее близким к предложенному нами техническому решению является применение зубного эликсира лизомукоид, который назначают в виде полосканий полости рта в разведении 1-2 ч. ложки на 50 мл воды 3-5 раз на день после еды в течение 1-2 мин. и гель шалфейный, который применяется для массажа десен в области протезного поля дважды в день [10].

Данная методика профилактики осложнений улучшает состояние микробиоты полости рта и снижает воспалительно-дистрофические процессы в ротовой полости. Использование лизомукоида и геля шалфейного позволяет быстро и эффективно устранить дисбактериоз и патологические явления в ротовой полости, вызванные длительным использованием несъемными цельнолитыми протезами.

При АГ в тканях десны имеются признаки лимфостаза и более выражена острота воспалительных реакций. В связи с этим, во время и после стоматологических процедур необходимы мероприятия, направленные не только на снижение АД, но и на профилактику отека и развития лимфогенной диссеминации инфекции и инфекционных осложнений [2-4].

При АГ в слизистой оболочке десны большинства больных происходит расширение лимфатических сосудов и интерстициальных пространств. При сочетании АГ с воспалительной реакцией сохраняется тенденция к расширению лимфатических капилляров и межклеточных щелей в сравнении с таковыми на фоне нормального АД, что свидетельствует о высокой вероятности лимфогенной генерализации воспаления. Кроме того, при развитии воспалительной патологии в десне на фоне АГ достоверно выше абсолютное количество нейтрофилов, что указывает на более острое течение воспалительного процесса и большой объем вовлеченной в процесс ткани [5,6,8].

Целью исследования явилась оценка эффективности дентальной адгезивной пасты солкосерил дента в профилактике осложнений при протезировании несъемными конструкциями больных артериальной гипертензией.

Нами поставлена задача совершенствования способа профилактики и лечения воспалительных осложнений протезирования у больных артериальной гипертензией за счет применения геля солкосерил дента, который позволит уменьшить осложнения при протезировании этой группы больных на 30-45%.

Солкосерил - дентальная адгезивная паста образует защитный лечебный слой на пораженной области слизистой оболочки полости рта и предохраняет ее от механических и химических повреждений в течение 3-5 часов, выполняя функцию лекарственной повязки.

Предполагаем, что применение именно этого препарата позволит нивелировать морфологические осложнения протезирования при ортопедическом лечении больных артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** С целью оценки эффективности применения препарата у больных артериальной гипертензией использовали стандартные, часто используемые в научной практике, клинические тесты - пробу Ясиновского, вакуумную пробу Кулаженко и пробу Шиллера-Писарева.

В исследовании принимало участие 70 больных артериальной гипертензией, которым изготавливали несъемные конструкции зубных протезов. В первой группе больные протезировались по традиционной схеме, без поддержки тканей десны ( $n=38$ ), во второй группе ( $n=32$ ) после проведения препарирования зубов и ретракции десны назначали аппликацию мази солкосерил-дента на протяжении всего курса лечения и на протяжении 1 месяца после фиксации протеза. Результаты исследований представлены в таблице 1.

**Результаты и их обсуждение.** Исходя из полученных данных, очевидно, что без поддерживающего лечения тканей десны (I группа) стойкость капилляров снижалась на 17,7% - с  $34,11 \pm 0,12$  до  $28,14 \pm 0,11$  с в первые дни после протезирования. Далее стойкость капилляров, благодаря защитным силам организма, незначительно повышалась, что, по всей вероятности, связано с адаптацией к протезу, к сроку 1 мес. она составила  $29,12 \pm 0,09$  с.

Применение у этой категории больных мази солкосерил дента (II группа) повышает стойкость капилляров слизистой оболочки протезного ложа на 13,8% - с  $34,11 \pm 0,12$  до  $39,59 \pm 0,12$  с.

Следовательно, применение местно мази солкосерил дента у лиц, имеющих сниженную проницаемость сосудистой стенки и нарушение стойкости капилляров за счет морфологических изменений вследствие

хронической артериальной гипертензии, оказывает тонизирующее действие на сосуды, восстанавливает сосудистую сеть слизистой оболочки протезного ложа уже на III сутки после фиксации протеза.

Как показали проведенные исследования с применением пробы Ясиновского (таблица 2) у части пациентов I группы спустя 14 дней отмечено увеличение слущивания эпителия -  $450,3 \pm 11,9$ , а у пациентов II группы -  $427,5 \pm 11,5$ . Результаты наблюдений представлены в таблице 2.

Исходя из полученных данных, очевидно, что в I группе, где не проводилась профилактика, отмечена положительная динамика скорости слущивания эпителия. Скорость слегка возрастает на 4,6% - с  $424,7 \pm 10,5$  до  $445,3 \pm 10,7$  тыс. клеток на первые сутки наблюдений и находится на этом уровне до конца наблюдений - 2 месяца.

У больных, которым проводилась поддерживающая терапия тканей десны с применением мази солкосерил дента (II группа) скорость слущивания эпителия до 14 суток практически постоянно находилось на уровне  $424,7 \pm 10,5$  тыс. клеток. Этот факт свидетельствует о том, что применение местно крема солкосерил дента у лиц, страдающих артериальной гипертензией, повышает скорость восстановления нормального эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта, а, следовательно, препятствует развитию осложнений в результате протезирования.

Проба Шиллера-Писарева определена у двух групп больных артериальной гипертензией, которым проводилось протезирование несъемными протезами, указанными выше. Результаты представлены в таблице 3.

Известно, что под влиянием хронического воспаления в десневой ткани резко возрастает количество гликогена, окрашиваемого йодом в коричневый цвет, что свидетельствует о положительной пробе. Динамика пробы позволяет судить об эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Таблица 1. Динамика изменения показателей стойкости капилляров слизистой оболочки протезного ложа у больных артериальной гипертензией, за протезированных несъемными конструкциями протезов,  $M \pm m$ , с

Группа исследований	Сроки наблюдений после начала лечения, сут.				
	1	3	7	14	30
До начала лечения - $34,11 \pm 0,12$					
I группа	$28,14 \pm 0,11$	$33,25 \pm 0,10$	$31,22 \pm 0,09$	$31,21 \pm 0,07$	$29,12 \pm 0,09$
$p_1$	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
II группа	$33,88 \pm 0,14$	$36,61 \pm 0,12$	$33,45 \pm 0,22$	$33,41 \pm 0,18$	$39,59 \pm 0,12$
$p$	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
$p_1$	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

примечание.  $p$  - достоверность по сравнению с I группой;  
 $p_1$  - достоверность по сравнению с показателями до начала лечения

Таблица 2. Показатели интенсивности слущивания эпителия у больных артериальной гипертензией, протезированных несъемными зубными протезами, тыс. клеток

Группа исследований	Сроки наблюдений после начала лечения, сут.				
	1	7	14	30	60
До начала лечения — 424,7±10,5					
I группа	445,3±10,7	433,2±11,9	450,3±11,9	444,5±12,4	438,3±12,2
p <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
II группа	429,2±22,2	433,2±11,8	427,5±11,5	437,9±10,5	427,7±10,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

примечание. p - достоверность по сравнению с I группой;  
p<sub>1</sub> - достоверность по сравнению с показателем до начала лечения

Таблица 3. Результаты определения пробы Шиллера-Писарева у больных артериальной гипертензией до и после протезирования, усл.ед.

Группа	Показатели	Сроки проведения пробы				
		до протезирования	спустя 1 месяц	спустя 2 месяца	спустя 6 месяцев	спустя 1 год
I – без дополнительного лечения	M±t×m	2,90	2,81	2,70	2,80	2,74
		0,02	0,02	0,03	0,02	0,10
II - с мазью	M±t×m p	2,95	2,44	2,13	2,12	2,11
		0,02	0,01	0,02	0,01	0,01
			<0,001	<0,002	<0,001	<0,003

Из представленных в таблице 3 данных следует, что показатели пробы в первой группе находятся на достаточно высоком уровне во все сроки исследования: 2,90 - до протезирования и 2,74 - спустя год.

Показатель этой пробы у больных II группы после протезирования значительно снижен (2,95 - до протезирования и 2,11 - спустя год), что, по всей вероятности, связано с улучшением состояния тканей пародонта после полной адаптации к несъемным конструкциям.

**Выводы.** У больных с артериальной гипертензией применение мази солкосерил дента при протезировании несъемными цельнолитыми конструкциями повышает стойкость капилляров слизистой оболочки протезного ложа на 13,8% - с 33,88±0,14 до 39,59±0,12 с., скорость слущивания эпителия до 14 суток практически постоянно находится на уровне 427,5±11,5 тыс. клеток во все сроки наблюдения. Этот факт свидетельствует о том, что применение местно крема солкосерил дента у лиц, страдающих артериальной гипертензией, повышает скорость восстановления нормального эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта и, следовательно, препятствует развитию осложнений при протезировании. Показатели пробы Шиллера-Писарева выявили, что на фоне применения мази степень воспаления снижается на 13,2% спустя 1 месяц, а спустя 1 год – на 22,9%.

Применение геля солкосерил дента улучшает состояние слизистой десневого края у этой категории больных, что подтверждается повышением времени образования гематом вакуумной пробы на 16,8%, незначительным снижением скорости слущивания эпителия - на 1,6%, снижением показателя пробы Шиллера-Писарева на 28,8% на фоне практически не изменяющихся показателей в группе, где указанный комплекс не применялся.

Вышеизложенное подчеркивает необходимость специфического ведения больных артериальной гипертензией в период протезирования и адаптации к протезам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абакаров С.И. Профилактика осложнений при применении металлокерамических протезов. *Стоматология* 1989; 2: 41-43.
2. Вашурин И.В., Гуревич К.Г., Вагнер В.Д. Состояние рта у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Стоматология для всех* 2011; 1: 4-7.
3. Кречина Е.К., Абакаров С.И., Прянишникова Т.К. Состояние микроциркуляции в области пародонта опорных зубов при ортопедическом лечении ограниченного дефекта зубного ряда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2005; 4(13): 84.
4. Куропатова Л.А., Лебеденко И.Ю., Маркова Г.Б. Повышение качества ортопедического лечения путем использования измерительных приборов и функцио-

- нальных методов исследования. Материалы XXI и XXII Всерос. науч.-практ. конф. М.: 2009; 389-393.
5. Лазарев С.А., Гончаров А.В., Голубь А.В. и др. Изучение капиллярного кровотока при использовании различных конструкций зубных протезов. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике. С.-Петербург: 2003; 126-127.
6. Лазарев С.А., Галлиулина Г.Р. Сравнительная характеристика изменения микроциркуляторного русла опорных клыков и вторых моляров при замещении включенных дефектов зубного ряда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2005; 4(1): 94-96.
7. Майбородин И.В., Колманова И.А., Притчанина И.А., Чулина В.В. Изменения десны при сочетании артериальной гипертензии с пародонитом. Стоматология 2005; 6: 15-19.
8. Малявина И.П. Особенности микроциркуляции в тканях протезного ложа при частичной потере зубов. Нижегород. мед. журн. 2008; 2(2): 173-175.
9. Миронова И.В. Особенности ортопедического лечения съёмными пластиночными протезами у больных сахарным диабетом. Автореф. дисс... канд. мед. наук Симферополь: 1990; 22.
10. Розуменко М.В., Шутурмінський В.Г. Порівняльна характеристика методів профілактики і лікування ускладнень під час користування мостовидними конструкціями зубних протезів, які не знімаються. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України 2008; 1: 42-45.
11. Серов П.Г. Динамика показателей артериального давления у пациентов на стоматологическом ортопедическом приеме. Стоматология 2009; 5: 54-55.

## SUMMARY

### PREVENTION OF COMPLICATIONS FIXED RESTORATIONS IN PROSTHETIC PATIENTS WITH HYPERTENSION

**Gordienko S.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

The author on the basis of clinical and laboratory methods justified, that the use of locally cream «Solcoseryl-Denta» persons suffering from arterial hypertension, increase the speed of recovery of normal epithelial layer of the cells of the mucous membranes of the oral cavity, and, consequently, prevents the development of complications in prosthetics. On the basis of research identified the need in developing a method of prevention of inflammatory complications in prosthetic patients with arterial hypertension.

**Keywords:** the mucosa of the oral cavity, desquamation of the epithelium, the resistance of the capillaries, prosthetics, arterial hypertension.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Гордиенко С.А.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

На основании клинико-лабораторных методов обосновано, что применение местно крема солкосерил дента у лиц, страдающих артериальной гипертензией, повышает скорость восстановления нормального эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта и, следовательно, препятствует развитию осложнений при протезировании.

В результате цитоморфометрических исследований установлена необходимость в разработке метода профилактики воспалительных осложнений при протезировании больных артериальной гипертензией.

## რეზიუმე

მოუხსნადი კონსტრუქციებით პროთეზირების შედეგად განვითარებული გართულებების პროფილაქტიკა ჰიპერტენზიით დაავადებულ პირებში

**ს. გორდიენკო**

*ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების აკადემია, ხარკოვი, უკრაინა*

კლინიკო-ლაბორატორული მეთოდებით გამოკვლევის საფუძველზე დადგენილია ადგილობრივად გამოყენებადი კრემი სოლკოსერილ დენტას ეფექტურობა ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში მოუხსნადი კონსტრუქციებით პროთეზირების შემთხვევაში.

აღნიშნული კრემი აჩქარებს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის უჯრედის ეპითელიური შრის აღდგენას, აქედან გამომდინარე, აფერხებს პროთეზირების გართულებების განვითარებას.

## КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шалимова А.С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Сахарный диабет 2 типа (СД 2т) является значимой медико-социальной проблемой и стоит в ряду приоритетов национальных систем здравоохранения почти во всех странах мира [1,10,11,23]. СД 2т - один из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, которая в большинстве случаев определяет отрицательный прогноз, угрозу для жизни больных данной категории. Около 75% больных СД 2т умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе от сердечной недостаточности (СН) [1,9,14,17].

Коморбидность гипертонической болезни (ГБ) и СД 2т представляет серьезную проблему, связанную с более ранним развитием поражения органов-мишеней, с последующими сердечно-сосудистыми катастрофами [2,5,19]. Установлено, что повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт.ст. у больных СД 2т увеличивает риск развития ССО на 20% [9,10,18]. Наличие ГБ при СД 2т диагностируется у 50-80% больных, что значительно увеличивает риск макрососудистых и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений [3,7,19].

Исследованиями последних лет установлено, что патогенетические механизмы, обуславливающие развитие артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности (ИР) и СД 2т во многом перекликаются и приводят к прогрессированию заболеваний и развитию осложнений [3,7,12]. Гиперинсулинемия и ИР являются факторами, которые определяют частоту развития ССО при СД 2т.

В научной литературе по сей день не существует единого представления о механизмах, посредством которых ИР вызывает атеросклеротическое поражение стенок сосудов [8,9,34,35]. Гиперинсулинемия является постоянным компенсаторным компонентом ИР и имеет прямое влияние на атерогенез, что связано со стимуляцией синтеза липидов в стенке артерий и пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. С другой стороны, атеросклероз может быть и следствием ряда сопутствующих метаболических нарушений [22,34,35]. Предполагается также, что ИР увеличивает риск атеросклероза посредством целого ряда механизмов, связанных не только с метаболизмом глюкозы [21,34,35].

Связующим звеном между ИР и кардио-васкулярными заболеваниями, по мнению ряда авторов, является эн-

дотелиальная дисфункция (ЭД) [21,29,30,34]. Опубликованные в последнее время результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ИР вызывает нарушение физиологических механизмов вазодилатации [21,35].

У здорового человека факторы дилатации и констрикции находятся в состоянии динамического равновесия [3,13,30]. В физиологических условиях введение инсулина приводит к релаксации мышечной стенки сосудов, опосредуемой активизацией образования и выделения оксида азота (NO) из эндотелия [19,29,35]. Биологические эффекты NO, как вазопротективного фактора, включают торможение пролиферации и миграции ГМК сосудов, а также синтез ими коллагена [19,29]. Наряду с этим, NO уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также осуществляет антиоксидантное действие [8,30,31].

Дисбаланс между факторами, обеспечивающими нормальное функционирование эндотелия, создает ЭД, которая характерна для коморбидной патологии – ГБ и СД 2т [19,29,25,30]. Способность инсулина усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) значительно нарушается у пациентов с ИР, что приводит к снижению на 40-50% вазодилатации, индуцированной NO [19,29]. Действие инсулина на эндотелий опосредуется его собственными рецепторами и реализуется через многоступенчатую систему проведения сигнала, что ведет к повышению синтеза NO [19,28,31].

В настоящее время установлено, что ИР и ЭД являются тесно ассоциированными состояниями [19,34,35], однако четко проследить их причинно-следственные связи по сей день не удастся. Сторонники одной из гипотез считают, что ЭД вторична по отношению к имеющейся ИР, то есть является следствием нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ и других факторов, характеризующих состояние ИР [32,33]. Согласно данной гипотезе, атерогенная дислипидемия повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, инициируя формирование атеромы, а нарушение архитектоники эндотелиальных клеток под влиянием повышенного механического давления на фоне АГ приводит к изменению сосудистой проницаемости, усилению секреции эндотелина-1 и активному ремоделированию стенок сосудов [19,32].

Сторонники другой гипотезы считают, что ЭД является первичной, т.е. причиной развития ИР и связанных с ней метаболических и гемодинамических нарушений, а резистентность тканей к инсулину вторична по отношению к ЭД [28,36]. Согласно этой гипотезе, для взаимодействия со своими рецепторами инсулин должен проникнуть в межклеточное пространство, минуя эндотелий. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток нарушается трансэндотелиальный транспорт инсулина и развивается резистентность к нему.

Следовательно, наличие противоречивых гипотез взаимоотношений ИР и ЭД обуславливает дальнейшее тщательное исследование этих патологических состояний.

Активно изучаются также другие показатели, характеризующие функцию эндотелия, в частности интерлейкина (ИЛ). Данные эпидемиологических и генетических исследований свидетельствуют о связи повышенного уровня ИЛ-6 с ИР и указывают на повышенное его содержание в крови является одним из прогностических маркеров развития СД 2т [3,17,19]. Установлено, что концентрация ИЛ-6 в плазме прямопропорциональна степени ожирения и потере чувствительности тканей к инсулину, а уменьшение массы тела у пациентов сопровождается существенным снижением концентрации ИЛ-6 как в плазме, так и в жировой ткани [3,6,33].

В формировании ЭД в условиях ИР значимую роль отводят фактору некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [8,19,35]. В экспериментальных работах показано, что преинкубация эндотелиальных клеток аорты с ФНО- $\alpha$  практически блокирует их способность синтезировать NO в ответ на стимуляцию инсулином [33]. Установлено, что ФНО- $\alpha$  способствует развитию ИР и может рассматриваться как ранний маркер СД 2т [19,29]. Кроме того, по последним данным, ФНО- $\alpha$  в культуре эндотелиальных клеток индуцирует их апоптоз [19,22].

Таким образом, учитывая важную роль ЭД и ИР в развитии и прогрессировании многих патологических состояний, одной из задач современной медицины является поиск медикаментозного воздействия на указанные нарушения.

Результаты клинического исследования KUNGS HOLMEN показали, что ИР при СД 2т достигает своей нормы в случае нормализации перекисного окисления липидов [17,24,26]. Препаратом с доказанным влиянием на окислительный стресс является  $\alpha$ -липовая кислота ( $\alpha$ -ЛК) [6,15,20]. Доказано, что  $\alpha$ -ЛК имеет и другие свойства, которые интенсивно изучаются – влияние на липидный профиль, повышение чувствительности к инсулину, увеличение уровня адипонектина [4,27,37].

$\alpha$ -ЛК представляет собой натуральное дитиоловое соединение, играет значимую роль в биоэнергетических реакциях в митохондриях, блокирует активные формы кислорода, обуславливая образование хелатных соединений ионов металла и сокращая количество окисленных форм других антиоксидантов. Она также активизирует защитную антиоксидантную систему за счет модуляции генов, регулируемых пероксисомальными пролифератором-активирующими рецепторами, подавляет ядерный фактор каппа-В и активирует аденозинмонофосфат-зависимую киназу в скелетных мышцах – важнейший регулятор в системе метаболизма клеточной энергии, усиливающий степень усвоения глюкозы и окисление жирных кислот [16,26,38].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом типа 2, а также возможности ее коррекции с использованием в комплексном лечении  $\alpha$ -липовой кислоты.

**Материал и методы.** На базе кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования до и после шестимесячного лечения обследовано 84 пациента с ГБ в сочетании с СД 2т, которые дали информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям включения. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц, у которых ГБ и СД 2т исключены на основании комплекса клинико-инструментальных обследований.

Критерии включения в исследование: ГБ II стадии, 2 степени; СД 2т средней тяжести, субкомпенсированный; ХСН I–II ФК; нормальная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) – 18–24,9), избыточный вес (ИМТ – 25–29,9), ожирение I степени (ИМТ – 30–34,9), абдоминальное ожирение (по критериям IDF, 2005): обхват талии > 94 см для мужчин и >80 см для женщин; нормальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) нормокреатининемия, отсутствие протеинурии (допустима лишь микроальбуминурия) возраст пациентов 40–55 лет; установленная продолжительность заболевания ГБ – 8–12 лет, СД 2т – 3–7 лет; нерегулярный прием антигипертензивных препаратов.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующей патологии у пациентов с ГБ и СД 2т (острый коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости, ревматические пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, онкозаболевания, симптоматическая АГ, заболевания щитовидной железы, острые воспалительные

процессы); СД 1 типа; ГБ III стадии, 3 степени; ХСН III–IV ФК; СД 2т в легкой и тяжелой формах, фазах компенсации и декомпенсации; инсулинотерапия у пациентов с СД 2т; ожирение II–III степеней; сниженная СКФ, наличие протеинурии; возраст пациентов менее 40 и более 55 лет; эконегативность; отказ пациентов от исследования.

Стандартными биохимическими методами определялись концентрации глюкозы венозной крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности.

Для изучения функционального состояния эндотелия всем больным проводилось определение степени ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией. Исследования проводили линейным широкополосным датчиком 5-12 МГц в доплеровском режиме с цветным картированием трижды на левой и правой плечевых артериях с 15-минутным перерывом между пробами по методике Celermajer D.S. в модификации Ивановой О.В. В норме максимальная вазодилатация артерии должна превышать 10% от исходного диаметра. Одновременно проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) на 2 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии. Скорость пульсовой волны (СПВ) в СА определялась W-Track-методом (методом фазового трекинга, запатентованным производителями сканера). Определение СПВ в брюшной аорте (БА) - от устья левой подключичной артерии к бедренной артерии, проводили с использованием фазированного датчика с частотой 2-4 МГц.

Путем проведения иммуноферментного анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы «STATISTICA».

Лечение пациентов начиналось с диетотерапии, направленной на снижение АД до целевых уровней, нормализацию HbA1c и глюкозы крови, коррекцию массы тела, снижение уровня триглицеридов и ХС ЛПНП.

В качестве сахаропонижающей терапии все пациенты получали комбинацию метформина и гликлазида, а в качестве антигипертензивной терапии – комбинацию ингибитора АПФ (рамиприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида). Всем больным назначались также ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки и аторвастатин в дозе 20-40 мг в сутки.

Пациенты были разделены на две группы: первую группу (n=41) составили больные, получавшие только базисную терапию, вторую группу (n=43) – пациенты, которые дополнительно к базисной терапии получали препарат  $\alpha$ -ЛК (Тюгама®, Woerwag Pharma GmbH&Co. KG) в таблетках в дозе 600 мг/сут.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования выявили, что показатели углеводного и липидного профилей до начала лечения достоверно не отличались в обеих группах пациентов. При этом по указанным показателям обе группы больных достоверно (p<0,05) отличались от контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного профилей в крови обследованных пациентов

Показатели	Первая группа (ГБ+СД 2т), n=41	Вторая группа (ГБ + СД 2т), n=43	Контрольная группа, n=15
глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,9 $\pm$ 0,23	6,7 $\pm$ 0,24	5,1 $\pm$ 0,11*
HbA1c, %	7,2 $\pm$ 0,22	7,1 $\pm$ 0,21	4,5 $\pm$ 0,32*
общий холестерин, ммоль/л	6,1 $\pm$ 0,14	6,2 $\pm$ 0,17	5,2 $\pm$ 0,21*
триглицериды, ммоль/л	2,37 $\pm$ 0,01	2,39 $\pm$ 0,01	1,22 $\pm$ 0,008*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,46 $\pm$ 0,22	5,45 $\pm$ 0,21	3,8 $\pm$ 0,08*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,01	0,91 $\pm$ 0,01	1,37 $\pm$ 0,02*

примечание: \* – разница между всеми группами и контрольной достоверна

Таблица 2. Показатели структурно-функционального состояния магистральных сосудов у обследованных пациентов

Показатели	Первая группа (ГБ + СД 2т), n=41	Вторая группа (ГБ + СД 2т), n=43	Контрольная группа, n=15
ТИМ, мм	0,81 $\pm$ 0,007	0,82 $\pm$ 0,008	0,65 $\pm$ 0,005*
СПВ СА, м/с	8,50 $\pm$ 0,74	8,48 $\pm$ 0,72	6,07 $\pm$ 0,56*
СПВ БА, м/с	8,14 $\pm$ 0,65	8,13 $\pm$ 0,63	6,39 $\pm$ 0,49*
ЭЗВД, %	6,34 $\pm$ 0,47	6,31 $\pm$ 0,45	13,16 $\pm$ 0,97*

примечание: \* – разница между всеми группами и контрольной достоверна

Таблица 3. Уровни цитокинов у обследованных пациентов

Показатели	Первая группа (ГБ + СД 2т), n=41	Вторая группа (ГБ + СД 2т), n=43	Контрольная группа, n=15
ФНО-α, пг/мл	188,7±8,1	191,2±7,9	65,1±4,8*
ИЛ-6, нг/мл	166,5±7,9	164,9±7,7	59,4±4,7*

примечание: \* – разница между всеми группами и контрольной достоверна

Таблица 4. Линейные корреляции цитокинов с показателями структурно-функционального состояния магистральных сосудов у пациентов с ГБ и СД 2т

Показатели	ТИМ	СПВ СА	СПВ БА	ЭЗВД
ФНО-α	r=0,42, p<0,05	r=0,76, p<0,01	r=0,74, p<0,01	r=-0,44, p<0,05
ИЛ-6	r=0,38, p<0,05	r=0,71, p<0,01	r=0,72, p<0,01	r=-0,42, p<0,05

Анализ структурно-функционального состояния магистральных сосудов у пациентов с ГБ и СД 2т показал изменения в стенке сосудов, которые проявлялись в увеличении ТИМ и СПВ в сонных артериях и брюшной аорте, а также в снижении степени ЭЗВД, что достоверно (p<0,05) отличало обе группы от контрольной (таблица 2). Указанные изменения можно объяснить активацией медиаторов симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повреждению эндотелия, утолщению комплекса интима-медиа, перестройке архитектоники медиа и адвентиции, увеличению ригидности сосудистой стенки, сопровождающейся ускорением пульсовой волны [3,8,30].

Учитывая значимую роль цитокинов в развитии ЭД, у обследованных пациентов были исследованы уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) (таблица 3). Результаты исследования показали, что у пациентов с коморбидной патологией – ГБ и СД 2т уровни провоспалительных цитокинов значительно превышали значения показателей в контрольной группе (p<0,001).

Проведенный корреляционный анализ уровней цитокинов с показателями структурно-функционального

состояния магистральных сосудов показал тесные прямые корреляционные связи ФНО-α и ИЛ-6 со СПВ СА, СПВ БА, прямые корреляционные связи средней силы – с ТИМ, а также обратные корреляционные связи средней силы с ЭЗВД (таблица 4).

Установленные изменения уровней указанных цитокинов и данные корреляционного анализа свидетельствуют о важной роли ФНО-α и ИЛ-6 в формировании ЭД при ГБ и СД 2т.

На следующем этапе исследования оценивалась динамика показателей углеводного и липидного профилей, структурно-функционального состояния магистральных сосудов, уровней цитокинов под влиянием проводимой терапии.

После проведенного лечения в обеих группах пациентов достоверно снизились уровни глюкозы крови натощак, HbA1c, общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП при повышении значений ХС ЛПВП (p<0,05). При этом динамика большинства указанных показателей в группе больных, которые дополнительно к стандартной терапии получали α-ЛК, была достоверно более выраженной, чем у пациентов, получавших только стандартное лечение (таблица 5).

Таблица 5. Динамика углеводного и липидного профилей под влиянием лечения

Показатели	Стандартная терапия, n=41		Стандартная терапия + α-ЛК, n=43	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,9±0,23	6,1±0,13*	6,7±0,24	5,8±0,12*
HbA1c, %	7,2±0,22	6,8±0,21*	7,1±0,21	6,2±0,22*°
общий холестерин, ммоль/л	6,1±0,14	5,94±0,13*	6,2±0,17	5,73±0,16*°
триглицериды, ммоль/л	2,37±0,01	1,80±0,01*	2,39±0,01	1,48±0,01*°
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,46±0,22	4,76±0,18*	5,45±0,21	4,52±0,15*°
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,01	1,19±0,01*	0,91±0,01	1,22±0,01*

примечание: \* – разница между группами после лечения и до лечения достоверна;

° – разница между стандартной терапией и стандартной терапией с дополнительным назначением α-ЛК достоверна

Таблица 6. Динамика показателей структурно-функционального состояния магистральных сосудов под влиянием лечения

Показатели	Стандартная терапия, n=41		Стандартная терапия + α-ЛК, n=43	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТИМ, мм	0,81±0,007	0,79±0,006	0,82±0,008	0,79±0,007
СПВ СА, м/с	8,50±0,74	7,52±0,75*	8,48±0,72	7,12±0,71*°
СПВ БА, м/с	8,14±0,65	7,31±0,66*	8,13±0,63	7,09±0,62*°
ЭЗВД, %	6,34±0,47	8,7±0,57*	6,31±0,45	9,5±0,56*°

примечание: \* – разница между группами после лечения и до лечения достоверна;

° – разница между стандартной терапией и стандартной терапией с дополнительным назначением α-ЛК достоверна

Таблица 7. Динамика цитокинов под влиянием лечения

Показатели	Стандартная терапия, n=41		Стандартная терапия + α-ЛК, n=43	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО-α, пг/мл	188,7±8,1	155,2±7,7*	191,2±7,9	131,4±6,5*°
ИЛ-6, нг/мл	166,5±7,9	131,3±7,2*	164,9±7,7	112,2±6,6*°

примечание: \* – разница между группами после лечения и до лечения достоверна;

° – разница между стандартной терапией и стандартной терапией с дополнительным назначением α-ЛК достоверна

Анализ показателей структурно-функционального состояния магистральных сосудов показал, что в обеих группах пациентов после проведенного лечения имело место достоверное снижение уровней СПВ СА и СПВ БА при увеличении степени ЭЗВД ( $p < 0,05$ ). При этом положительная динамика указанных показателей была достоверно более выраженной в группе пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали α-ЛК. В обеих группах была отмечена тенденция к снижению ТИМ, однако динамика была недостоверной, что можно объяснить необходимостью более длительного времени для уменьшения толщины комплекса интима-медиа (таблица 6).

В обеих группах пациентов после проведенного лечения отмечено также достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ). Снижение указанных показателей было достоверно большим в группе пациентов, дополнительно к стандартной терапии получавших α-ЛК (таблица 7).

Можно предположить, что положительное влияние α-ЛК на показатели, характеризующие функцию эндотелия, связано с повышением активности эндотелиальной NO-синтазы и биодоступности NO, что приводит к улучшению нарушенной ЭЗВД [29,30,34].

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с ГБ и СД 2т дополнительное назначение α-ЛК (Тиогамма®, Woerwag Pharma GmbH&Co.KG) в большей степени влияло на метаболический гомеостаз и функциональное состояние эндотелия. Поэтому использование α-ЛК у больных

ГБ и СД 2т является патогенетически обоснованным. Установленные эффекты α-ЛК могут обеспечить повышение приверженности к лечению и улучшение качества жизни пациентов с коморбидной патологией.

#### Выводы:

1. Изменения сосудистой стенки у пациентов с ГБ и СД 2т проявляются в увеличении ТИМ и СПВ в сонных артериях и брюшной аорте, снижении степени ЭЗВД и связаны с увеличением уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6.
2. Под влиянием проводимой комплексной терапии у пациентов с ГБ и СД 2т произошло улучшение метаболического гомеостаза и состояния эндотелия.
3. Дополнительное назначение пациентам с ГБ и СД 2т α-ЛК (Тиогамма®, Woerwag Pharma GmbH&Co.KG) способствует более выраженному влиянию на структурно-функциональное состояние магистральных сосудов, провоспалительные цитокины, выражается в достоверном уменьшении СПВ СА и СПВ БА, уровней ФНО-α и ИЛ-6, а также в увеличении степени ЭЗВД в сравнении с группой больных, получавших только стандартную терапию.

**Перспективы дальнейших исследований.** Следует отметить перспективность изучения влияния α-ЛК на различные звенья ИР у пациентов с ГБ и СД 2т.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Школьник В.В., Немцова В.Д. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

- Український терапевтичний журнал 2012; 2: 32–38.
2. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, пораженных органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология 2009; 4: 19–24.
  3. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. К.: «Четверта хвиля»; 2009: 416.
  4. Голбиди С., Бфвран М., Лахер И. Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота (обзор). Диабет. Ожирение. Метаболический синдром 2012; 1: 48–58.
  5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Мед. информационное агентство; 2006: 74–75.
  6. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Применение альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении хронических заболеваний желудка у пациентов с сахарным диабетом. Практикуючий лікар 2012; 1: 52–58.
  7. Зиммет И., Керр В.Б., Уалдер К. и др. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды. Диабет і серце 2009; 1 (127): 49–55.
  8. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. Сердечная недостаточность 2005;3(1): 22–24.
  9. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет 2011; 1: 35–43.
  10. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? Диабет. Ожирение. Метаболический синдром 2012; 1: 31–36.
  11. Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».
  12. Недогада С.В. Ожирение и артериальная гипертония: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: 2012; 80.
  13. Сиренко Ю.Н., Заславский О.Ю. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. К.: 2011; 287.
  14. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): 11–61.
  15. Ametov A.S., Novosadova M.V., Barinov A.N. et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations. Н. J. Ter. Arkh. 2010; 82: 61–64.
  16. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F. et al. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. Saudi Med. J. 2011; 32: 584–588.
  17. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obes. Res. 2003; 11(11): 1278–1289.
  18. Dallaire P., Marette A. Obesity-linked insulin resistance: is the nitric oxide the missing link? Canad. J. Diabetes. 2004; 28(1): 59–66.
  19. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation 2005; 111: 1448–1454.
  20. de Oliveira A.M., Rondó P.H., Luzia L.A. et al. The effects of lipoic acid and  $\alpha$ -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Diabetes Res. Clin. Pract. 2011; 92: 253–260.
  21. Gianturco V., Bellomo A., D’Ottavio E. et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? Arch. Gerontol. Geriatr. 2009; 49: 129–133.
  22. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. Circulation 2005; 112: 2735–752.
  23. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. Eur. J. Clin. Invest. 2010; 40: 148–154.
  24. Heitzer T., Finckh B., Albers S. et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. Free Radic. Biol. Med. 2001; 31: 53–61.
  25. Iribarren C. et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48(9): 1800–1807.
  26. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. Hormones (Athens) 2006; 5: 251–258.
  27. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. Am. J. Med. 2011; 124: 851–858.
  28. Lteif A., Vaishnav P., Baron A.D. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. Diabetes. 2007; 56: 728–734.
  29. Mather K.J., Lteif A., Steinberg H.O. et al. Interaction between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. Diabetes 2004; 53(8): 2060–2066.
  30. Montecucco F., Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. J. Nephrol. 2011; 24: 23–34.
  31. Poh Z.X., Goh K.P. Endocrine, Metabolic, Immune Disorders. Drug Targets. 2009; 9(4): 392.
  32. Schafer S.A., Tschritter O., Machicao F. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene poly-

- morphisms. *Diabetologia* 2007; 50: 2443–2450.
33. Shimamoto K., Miura T. Metabolic syndrome. *Nippon Rinso*. 2009; 67(4): 771–776.
34. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(7): 1793–1801.
35. Smith D.O., LeRoith D. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Cornerstone*. 2004; 6(2):7–6.
36. Wilkes J.J., Hevener A., Olefsky J. Chronic endothelin-1 treatment leads to insulin resistance in vivo. *Diabetes* 2003; 52: 1904–1909.
37. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF $\kappa$ -B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm. Res.* 2011; 60: 219–225.
38. Zhang Y., Han P., Wu N. et al. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1647–1653.

## SUMMARY

### CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

**Shalimova A.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Presence of comorbidity in patients – that is essential hypertension and type 2 diabetes is associated with early progression of target organs affection and cardiovascular complications. Hyperinsulinemia and insulin resistance are some of the factors that determine the frequency of cardiovascular complications in type 2 diabetes. According to some authors, endothelial dysfunction is a link between insulin resistance and cardiovascular diseases.

To investigate severity of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension and type 2 diabetes and its correction by using a complex treatment  $\alpha$ -lipoic acid we have examined 84 patients with essential hypertension stage II and type 2 diabetes in a moderate condition before and after 6 months treatment. The patients were divided into two groups: the first one consisted of the patients who received only basic therapy, and another one consisted of those patients who in addition to basic therapy received also  $\alpha$ -lipoic acid in tablets at a dose of 600 mg/day.

After the investigation it was discovered that changes in the vascular wall in patients with essential hypertension and type 2 diabetes are characterized by increase of intima-media thickness and pulse wave velocity in the carotid arteries and abdominal aorta, decrease of endothelium-

dependent vasodilation degree and increase of the levels of proinflammatory cytokines.

Under the influence of the mentioned complex therapy in these patients it was found some improvement of metabolic homeostasis and correction of endothelial dysfunction. The effect on the structural and functional state of great vessels and proinflammatory cytokines, gained due to additional prescription of  $\alpha$ -lipoic acid to the patients with essential hypertension and type 2 diabetes, was more considerable than the one which was shown in the group of patients who received only standard therapy.

**Keywords:** essential hypertension, type 2 diabetes, endothelial dysfunction, insulin resistance, cytokines,  $\alpha$ -lipoic acid.

## РЕЗЮМЕ

### КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Шалимова А.С.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Наличие у пациентов сочетанной патологии – гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета типа 2 (СД 2т) связано с ранним развитием поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР) являются факторами, определяющими частоту развития ССО при СД 2т. Связующим звеном между ИР и кардио-васкулярными заболеваниями, по мнению ряда авторов, является эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Проведено исследование, цель которого заключалась в оценке выраженности ЭД у пациентов с ГБ и СД 2т, а также возможности ее коррекции с использованием в комплексном лечении  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК). Обследовано 84 пациента с ГБ II стадии и СД 2т средней тяжести до и после 6-месячного лечения. Пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли больные, получавшие только базисную терапию, во вторую – пациенты, которые дополнительно к базисной терапии получали  $\alpha$ -ЛК в таблетках в дозе 600 мг/сут.

В результате проведенного исследования установлено, что изменения сосудистой стенки у пациентов с ГБ и СД 2т характеризуются увеличением толщины комплекса интима-медиа и скорости пульсовой волны в сонных артериях и брюшной аорте, снижением степени эндотелийзависимой вазодилатации, увеличением уровней провоспалительных цитокинов. Под влиянием проводимой комплексной терапии

у указанных пациентов произошло улучшение метаболического гомеостаза и коррекция ЭД. Дополнительное назначение пациентам с ГБ и СД 2т  $\alpha$ -ЛК способствует более выраженному влиянию на структурно-функциональное состояние магистральных сосудов и провоспалительные цитокины в сравнении с группой больных, получавших только стандартную терапию.

#### რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია ჰიპერტონული დაავადებით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

#### ა. შალიმოვა

ხარკოვის დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელური დისფუნქციის შეფასება არტერიული წნევით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში და ამ დისფუნქციის კორექცია კომბინაციურ მკურნალობაში  $\alpha$ -ლიპოილის მჟავის (ლმ) გამოყენებით.

შესწავლილია 84 ავადმყოფი II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით და თანმხლები საშუალო სიმძიმის შაქრიანი დიაბეტით. პაციენტები

განაწილებული იყო ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფის ავადმყოფებს უტარდებოდა მხოლოდ ბაზისური თერაპია, ხოლო მეორე ჯგუფის ავადმყოფებს, ბაზისურ თერაპიასთან კომპლექსში, ენიშნებოდა  $\alpha$ -ლმ დოზით 600 მგ დღე-ღამეში. დაკვირვება წარმოებდა მკურნალობის პერიოდში და 6 თვის განმავლობაში მკურნალობის შემდეგ.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ არტერიული წნევით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში აღინიშნა ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქის ზრდა საძილე არტერიებში, მუცლის ღრუს აორტაში პულსური ტალღის სიჩქარის მატება, აგრეთვე, ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაციის ხარისხის დაქვეითება და ანთებითი ციტოკინების მანვენებლის მატება. ჩატარებული კომპლექსური თერაპიის შედეგად პაციენტებში გაუმჯობესდა მეტაბოლური ჰომეოსტაზის მანვენებელი და განხორციელდა ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია.

აღნიშნული პაციენტებისთვის კომპლექსურ მკურნალობაში დამატებით  $\alpha$ -ლიპოილის მჟავის შეყვანა უზრუნველყოფს მკურნალობის უფრო მკაფიო დადებით ეფექტს მაგისტრალური სისხლძარღვების და ანთებითი ციტოკინების მდგომარეობაზე გამოხატული ზემოქმედების მეშვეობით.

## ПОЛИМОРФИЗМ 12ALA ГЕНА РЕЦЕПТОРА, АКТИВИРУЮЩЕГО ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ $\gamma_2$ , ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Белан О.В., Шлыкова О.А., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

*Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №3;  
Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии  
и фармакогенетики, Полтава, Украина*

В современной терапевтической практике отмечается высокое, непрерывно возрастающее распространение сочетанного развития бронхиальной астмы (БА) и ишемической болезни сердца (ИБС), что обусловлено генетической предрасположенностью, общностью факторов риска (ФР) и патогенетических механизмов, таких как хроническое

системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и снижение толерантности к глюкозе [1].

В реализации основных патогенетических звеньев этих заболеваний значимая роль принадлежит ядерным ре-

цепторам, активирующим пролиферацию пероксисом  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) [13]. Установлено, что рецепторы PPAR- $\gamma$  регулируют экспрессию многих генов, участвующих в функционировании эндотелиальной системы, метаболизме липидов и глюкозы, активности макрофагов и эозинофилов, дифференцировке адипоцитов и миобластов [4,13].

Современными исследованиями продемонстрировано, что одним из наиболее изученных и прогностически значимых полиморфизмов гена PPAR- $\gamma_2$  является Pro12A1a. Полиморфизм Pro12A1a является миссенс-мутацией PPAR $\gamma_2$  экзона В второй изоформы PPAR $\gamma$ , посредством которой происходит замена цистеина на гуанин в 34-м нуклеотиде, и, как результат, пролин заменяется аланином в 12-й изоформе PPAR $\gamma_2$ . В ранее опубликованных исследованиях выявлен рост в полтавской популяции частоты встречаемости генотипа Pro/Pro гена PPAR- $\gamma$  у больных ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа [10]. Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь между наличием полиморфизма Pro12A1a гена PPAR- $\gamma_2$  и повышением риска развития ИБС [3], БА [5,12]. Следовательно, нарушения функционирования гена PPAR- $\gamma$  могут глубоко влиять на регуляцию множества процессов, приводящих к развитию и прогрессии сочетанной патологии.

На сегодняшний день в украинской популяции среди больных БА на фоне ИБС остается практически не изученным распространение полиморфных вариантов гена PPAR- $\gamma_2$ .

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение роли полиморфизма Pro12A1a гена PPAR- $\gamma_2$  в развитии бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** В клиническое исследование были включены 50 больных БА в сочетании с ИБС в возрасте 40-75 лет. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, пересмотра 2009 - 2012 г.) [Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).]. ИБС диагностировали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явлений недостаточности кровообращения согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической классификации (NYHA).

Обследование включало сбор анамнестических и аллергологических данных, выявление ФР. У больных оценивались антропометрические показатели – вес, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Функцию внешнего дыхания оценивали посредством спирометрии (спирограф Кардиоплюс, Украина) с

бронходилатационным тестом (сальбутамолом) по критериям ATS и ERS. У пациентов регистрировали электрокардиограмму, проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и велоэргометрию.

Оценку функции эндотелия проводили по методике, предложенной D.S. Celermajer и соавт. [6] на УЗ-сканере Ultima PA expert (Родмил, Украина). Определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией (РГ), эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) с помощью пробы с нитроглицерином (НГ), оценивали изменение диаметра (показатель  $\Delta\%$ ) в плечевой артерии (ПА).

Определение аллелей полиморфного участка гена PPAR- $\gamma_2$  проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров (НВО «СибЭнзим», Россия): 5'-GCCAATCAAGCCAGTC-3' и 5'-GATATGTTTG CAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3' методом электро-фореза в геле агарозы [19].

Уровень системного воспаления и активных молекул адгезии исследовали путем определения высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), растворимой формы молекул адгезии внутрисосудистой клетки-1 (VCAM-1) и межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1) в соответствии с протоколами производителя («DRG», «BioScience», США). Проводили общеклинический и биохимический анализы крови, мочи, общепринятыми методами.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Применялись методы описательной статистики, сопоставление показателей в группах осуществляли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, тест Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова) статистики. Определение диагностической значимости исследуемых показателей сопровождалось расчетом отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Межгрупповые различия и взаимосвязи в группах оценивали с помощью дисперсионного анализа (модуль ANOVA/MANOVA) и корреляционного анализа Пирсона, Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , при  $p \leq 0,1$  отмечали тенденцию к различию.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследования проведен анализ и сравнение распределения частот генотипов и аллелей гена PPAR $\gamma_2$  у практически здоровых людей среди полтавской популяции и попу-

ляций других стран мира (таблица 1). Обнаружено, что распределение частот аллелей Pro и Ala гена PPAR $\gamma_2$  практически здоровых людей полтавской популяции совпадает с показателями распределения частот аллелей в других популяциях, а именно в датской, голландской, американской, канадской и отличается – в корейской, итальянской и китайской.

Полученные данные послужили основанием для дальнейшего изучения распределения полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma_2$  среди больных БА в сочетании с ИБС в Полтавской популяции. Выявлено, что в группе больных БА на фоне ИБС отмечаются статистически значимые различия между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов ( $\chi^2=5,6$  при  $df=1$ ,  $p=0,017$ ), что не соответствует теоретически ожидаемому распределению генотипов согласно закону Харди-Вайнберга. Напротив, в группе популяционного контроля распределение частот наблюдаемых генотипов соответствовало распределению частот теоретически ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,001$  при  $df=1$ ,  $p=0,97$ ), что свидетельствует о равновесии генетической структуры данной популяции.

При анализе нормированного отклонения наблюдаемой гетерозиготности (Hobs) от ожидаемой (Hex) отмечено увеличение коэффициента инбридинга популяции ( $F=0,34$ ) в группе пациентов с БА на фоне ИБС, что отражает тенденцию к избытку особей гомозиготных

по аллелю Pro. Во всех исследуемых группах наблюдалось неравномерное распределение аллелей, на что указывает проведенный анализ показателя учета редких аллелей ( $\mu=1,69$ ) и доли редких аллелей ( $h=0,15$ ).

Анализ распространенности показателей генотипов выявил, что в группе больных БА на фоне ИБС распространенность генотипа Pro/Pro составляет 78,0% ( $n=39$ ), генотипа Pro/Ala - 16,0% ( $n=8$ ) и генотипа Ala/Ala - 6,0% ( $n=3$ ), а в группе популяционного контроля - показатели распространенности генотипа соответственно составляют - 63,04% ( $n=29$ ), 32,61% ( $n=15$ ) и 4,35% ( $n=2$ ). Согласно приведенным данным достоверных различий между частотой генотипов группы больных БА на фоне ИБС и группы контроля не выявлено ( $\chi^2=3,64$  при  $df=1$ ,  $p=0,16$ ), но отмечалось некоторое увеличение частоты аллеля Pro.

Распространенность частоты аллеля Pro в группе больных БА на фоне ИБС составила 86% ( $n=86$ ), а в группе контроля - 79,35% ( $n=73$ ), тогда как распространенность частоты аллеля Ala в группе больных БА на фоне ИБС составила 14,0% ( $n=14$ ), а в группе контроля - 20,65% ( $n=19$ ). Анализ распространенности частоты аллеля Pro и аллеля Ala не выявил достоверной разницы между группой больных БА на фоне ИБС и группой популяционного контроля ( $\chi^2=1,06$ , ОШ= 0,63, ДИ от 0,29 до 1,33,  $p=0,303$ ).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma_2$  среди различных популяций и их соответствие закону Харди-Вайнберга

Генотип, аллели	Практически здоровые лица								
	полтавская популяция (n=46)	датская популяция (n=1703)	голландская популяция (n=1519)	французская популяция (n=805)	американская популяция (n=2092)	канадская популяция (n=150)	корейская популяция (n=117)	итальянская популяция (n=295)	китайская популяция (n=626)
Pro/ Pro	29	1245	1143	605	1611	114	107	258	588
Pro/Ala	15	397	346	174	452	36	10	38	36
Ala/Ala	2	27	30	9	31	0	0	0	2
Pro (%)	79,35	86,5	86,6	87,8	87,8	88,0	91,5	94,0	96,8
Ala (%)	20,65	13,5	13,4	12,2	12,3	12,0	8,5	6,0	3,2
$\chi^2$	0,001	0,47	0,52	0,37	0,91	2,79	0,63	0,24	0,08
p	0,999	0,53	0,4	0,81	0,012	0,09	0,23	1,39	3,09

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА на фоне ИБС

Характеристика	Pro/Pro (n=39)	Pro/Ala+ Ala/Ala (n=11)	P
Пол: мужчины женщины	14 (35,9%) 25 (64,1%)	3 (27,3%) 8 (72,7%)	0,8627
Возраст, лет	54,9±1,3	58,0±3,38	0,12
Масса тела, кг	83,21±2,98	85,36±6,03	0,74
Рост, см	166,82±1,13	165,9±2,35	0,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,9± 1,05	31,1±2,4	0,5
<b>Длительность течения:</b>			
БА	13,95±1,67	9,91±2,66	0,58
ИБС	4,7±0,44	6,45±1,13	0,18
БА в сочетании с ИБС	4,41±0,41	5,18±1,03	0,17
<b>Артериальная гипертензия:</b>	34 (87,18%)	9 (81,8%)	0,969
1 стадия	9 (23,08%)	2 (18,2%)	0,947
2 стадия	25 (64,1%)	6 (54,5%)	0,822
3 стадия	--	<b>1 (9,1%)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Нормальная масса тела</b>	12 (30,77%)	2 (18,2%)	0,6592
<b>Избыточная масса тела</b>	8 (20,51%)	5 (45,45%)	0,2018
<b>Ожирение:</b>			
I степени	12 (30,77%)	2 (18,2%)	0,6592
II степени	3 (7,69%)	1 (9,1%)	0,88
III степени	4 (10,26%)	1 (9,1%)	0,9094
<b>Степень тяжести БА:</b>			
интермиттирующая	4 (10%)	1 (9,1%)	1.0
<b>персистирующая:</b>			
легкой степени	<b>7 (18%),</b>	<b>5 (45,5%),</b>	<b>0.02</b>
средней степени	9 (23%),	3 (27,3%),	1.0
тяжелой степени	19 (49%)	2 (18,2%)	0.07
<b>Частота дыхательных движений</b> (мин.)	17,38 ±0,18	17,0±0,27	0,31
<b>ОФВ<sub>1</sub>, %</b>	68,05±3,55	78,09±6,1	0,07
<b>Стенокардия: ФК</b>			
I класс	17 (43,6%)	8 (72,7%)	0.1706
II класс	18 (46%)	3 (27,3%)	0.3186
III класс	3 (8%)	--	1.0
IV класс	1 (2,6%)	--	1.0
<b>Частота сердечных сокращений,</b> уд/мин.	<b>75,13±2,12</b>	<b>64,64±1,35</b>	<b>0,01</b>
<b>Артериальное давление, мм рт. ст.:</b>			
систолическое	133,8±2,02	130,0±2,13	0,34
диастолическое	85,4±1,19	82,72±1,24	0,26
<b>Эндотелийзависимая вазодилатация</b> <b>(проба с РГ)</b>			
Диаметр ПА до пробы, мм	4,25±0,05	4,15±0,07	0,4
Диаметр ПА после пробы, мм	4,38±0,05	4,3±0,08	0,5
Δ% диаметр ПА	3,18±0,15	3,67±0,24	0,13
<b>Эндотелийнезависимая вазодилатация</b> <b>(проба с НГ)</b>			
Диаметр ПА до пробы, мм	4,26±0,05	4,18±0,07	0,5
Диаметр ПА после пробы, мм	4,67±0,06	4,6±0,08	0,5
Δ% диаметр ПА	9,84±0,2	9,3±0,5	0,2

Таблица 3. Данные лабораторного обследования у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

Показатель	Генотип		
	Pro/Pro (n=39)	Pro/Ala+ Ala/Ala (n=11)	P
вч-СРБ	<b>9,62±1,01</b>	<b>12,2±1,58</b>	<b>0,03</b>
sICAM-1	<b>349,56±25,53</b>	<b>291,18±17,59</b>	<b>0,01</b>
sVCAM-1	2129,77±206,8	2027,72±299,39	0,8
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,15±0,06	4,3±0,09	0,22
Гемоглобин, г/л	130,56±2,04	134,64±3,5	0,35
Цветной показатель	0,93±0,01	0,93±0,01	0,96
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	<b>6,04±0,24</b>	<b>7,6±0,46</b>	<b>0,004</b>
СОЭ, мм/час	13,46±1,37	9,64±1,85	0,17
Эозинофилы, %	2,2±0,3	1,9±0,37	0,62
Базофилы, %	0,26±0,1	0,18±0,12	0,71
Палочкоядерные, %	2,95 ±0,35	3,73±0,7	0,3
Сегментоядерные, %	58,26 ±1,46	54,36±2,95	0,2
Лимфоциты, %	29,74 ±1,23	32,27±2,8	0,4
Моноциты, %	6,64 ±0,45	6,7±0,87	0,92
Глюкоза крови, ммоль/л	4,49 ±0,12	4,87±0,18	0,13
Билирубин: Общий, мкмоль/л	<b>14,01±1,01</b>	<b>9,18±0,44</b>	<b>0,01</b>
Прямой, % общего	4,06±0,35	2,72±0,14	0,05
Непрямой, % общего	<b>9,95±0,67</b>	<b>6,45±0,36</b>	<b>0,009</b>
АлТ, ед/л	25,61±3,83	17,27±2,62	0,3
АсТ, ед/л	23,36±2,96	20,36±2,72	0,6
Тимоловая проба, ед	1,82±0,08	1,69±0,11	0,4
Общий белок, г/л	73,59±0,95	69,82±1,07	0,05
Холестерин, ммоль/л	<b>5,52±0,13</b>	<b>4,85±0,16</b>	<b>0,01</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,09	1,37±0,16	0,7
Мочевина, ммоль/л	5,22±0,16	5,19±0,67	0,9
Креатинин, мкмоль/л	80,38±2,35	80,45±4,61	1,0
Остаточный азот, ммоль/л	24,9±0,51	26,0±1,92	0,4

Для оценки изменений клинико-лабораторных характеристик и анализа корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями пациенты с БА на фоне ИБС были разделены в зависимости от выявленного генотипа на две группы, Pro/Pro(n=39) и Pro/Ala + Ala/Ala (n=11) (таблицы 2 и 3). Отмечено, что у пациентов второй группы (носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии) в отличие от пациентов первой группы (носителей аллеля Pro в гомозиготном состоянии) отмечается достоверно более частое развитие АГ 1 степени (9,1%, p<0,05), персистирующей БА легкой степени (45% против 18%, p<0,05) и регистрируются более низкие показатели ЧСС (64,64±1,35 против 75,13±2,12 уд/мин, p<0,05). У пациентов носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии в отличие от пациентов носителей аллеля Pro в гомозиготном состоянии выявляются достоверно более высокие уровни показателей, характеризующих системное воспаление - количество лейкоцитов и вч-СРБ и более низкие показатели уровня адгезивных молекул sICAM-1, общего

холестерина, общего и непрямого билирубина. Согласно приведенным данным достоверных различий по остальным клинико-лабораторным показателям в зависимости от генотипа не выявлено.

Установлено, что у пациентов с БА в сочетании с ИБС носительство аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии ассоциировано с риском развития избыточной массы тела (ОР=1,47 при 95% ДИ от 1,03 до 2,56, p<0,05), персистирующей БА легкой степени (ОР=1,8 при 95% ДИ от 1,02 до 3,5, p<0,05) и стенокардии I ФК (ОР=2,07 при 95% ДИ от 1,07 до 5,64).

Внутригрупповой корреляционный анализ позволил более детально оценить существующие взаимосвязи между показателями в группе пациентов с БА в сочетании с ИБС, носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии. У пациентов, носителей аллеля Ala, выявлена корреляционная взаимосвязь показателя степени тяжести течения БА на фоне ИБС

с наследственной обусловленностью по БА ( $r=0,868$ ,  $p<0,05$ ), показателем ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,799$ ,  $p<0,05$ ), индексом Тиффно ( $r=0,776$ ,  $p<0,05$ ), количеством приступов стенокардии в день ( $r=-0,8$ ,  $p<0,05$ ), количеством приступов БА, которые происходят более 2 раз в неделю и более 2 раз за ночь в течение месяца ( $r=-0,785$ ,  $p<0,05$ ), ФК стенокардии ( $r=-0,785$ ,  $p<0,05$ ), ДАД ( $r=-0,8$ ,  $p<0,05$ ), степенью ДН ( $r=-0,72$ ,  $p<0,05$ ), показателем изменения диаметра ПА (показатель  $\Delta\%$ ) при ЭЗВД ( $r=0,737$ ,  $p<0,05$ ) и количеством лимфоцитов ( $r=0,799$ ,  $p<0,05$ ). Отмечено, что у пациентов, носителей аллеля Ala, длительность течения ИБС ассоциирована с количеством приступов стенокардии ( $r=0,754$ ,  $p<0,05$ ) и уровнем концентрации адгезивной молекулы sVCAM-1 в крови ( $r=0,858$ ,  $p<0,05$ ). У этих пациентов также установлена отрицательная, высокой силы, корреляционная связь между уровнем концентрации провоспалительной молекулы vч-СРБ, показателем ИМТ ( $r=-0,722$ ,  $p<0,05$ ), ДАД ( $r=-0,91$ ,  $p<0,05$ ) и показателем изменения диаметра ПА (показатель  $\Delta\%$ ) при ЭНВД ( $r=-0,77$ ,  $p<0,05$ ).

Для оценки вклада влияния гомо- и гетерозиготного генотипа Pro/Ala+ Ala/Ala гена PPAR- $\gamma_2$  в формирование БА в сочетании с ИБС был применен дисперсионный анализ. Результаты анализа свидетельствуют о статистически значимом влиянии данных генотипов на показатели степени тяжести течения БА ( $F=5,17$ ;  $p=0,04$ ) и уровня ДАТ ( $F=5,53$ ;  $p=0,04$ ).

Литературные данные свидетельствуют о том, что носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma_2$  может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза у больных БА [11,12], ИБС и ожирением [2,7,9]. Полученные нами данные подтверждают это положение, поскольку было выявлено, что пациенты с БА на фоне ИБС, носители аллеля Ala в гомо- и гетозиготном состоянии, имеют высокий риск развития избыточной массы тела, персистирующей БА легкой степени и стенокардии I ФК. У пациентов, носителей аллеля Ala, выявлена высокая частота развития АГ I степени и высокие показатели уровня провоспалительных факторов, таких как vч-СРБ и количество лейкоцитов в крови, что может служить неблагоприятным патогенетическим и прогностическим признаком развития БА на фоне ИБС. Показано, что субклиническое воспаление в сосудистой стенке является одним из наиболее значимых звеньев патогенеза как БА, так и ИБС. По данным популяционных исследований, у больных БА и ИБС отмечен высокий уровень провоспалительных молекул vч-СРБ и растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1, которые рассматриваются в качестве независимых факторов риска кардиоваскулярных катастроф. Гиперпродукция vч-СРБ вызывает ускоренное его связывание с ЛПНП, увеличивая активность Т- и В-лимфоцитов, которые проникают через эндотелий благодаря высо-

кой экспрессии межклеточных sICAM-1 и сосудистых sVCAM-1 адгезивных молекул, тем самым стимулируя развитие эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные корреляционного анализа подтверждают, что у носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготных вариантах уровень vч-СРБ коррелирует с показателями ИМТ, ДАД и показателем изменения диаметра ПА при ЭНВД, что безусловно отражает тесную связь процессов хронического системного воспаления, ожирения и эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем, вопрос о роли полиморфизма Pro12Ala в развитии патогенеза БА на фоне ИБС во многом остается не изученным.

Таким образом, носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma_2$  может быть связано с более тяжелым течением БА на фоне ИБС. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят раскрыть генетические механизмы формирования сочетанной патологии и обосновать перспективность осуществления индивидуализированной тактики лечения путем создания «генетического паспорта» для каждого пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. Укр пульм журн 2012; 1: 68-73.
2. Кайдашев И.П., Куценко Л.О., Шликова О.А., Беркало Л.В., Солохина И.Л. Вивчення поширеності PRO12Ala поліморфізму гена PPAR-g2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому. Междунар. эндокрин. журнал 2008; 1(13): 12-20.
3. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких. Укр. тер. журнал 2006; 2: 100-108.
4. Belvisi M.G., D.J. Hele Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as novel targets in lung disease. CHEST 2008; 134: 152-157.
5. Benayoun L., Letuve S., Druilhe A., Boczkowski J., Dombret M.C., Mechighel P., Megret J., Leseche G., Aubier M., Pretolani M. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1487-94.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
7. Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C. et al. The Pro12-Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. Int J Obes 2000; 24 522-4.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).

9. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A. et al. Frequency of Pro12Ala-Polymorphism of the Gene PPAR- $\gamma$ 2 in the Ukrainian Population and Its Possible Relation to the Development of the Metabolic Syndrome. *Cytology and genetics*. 2007; 5: 298-302.
10. Lavrenko A.V., Shlykova O.A., Kutsenko L.A., Mamontova T.V., Kaïdashev I.P. Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of PPAR-gamma2 gene polymorphism. *Ter Arkh*. 2012; 84(9): 35-40.
11. Palmer C.N., Doney A.S., Ismail T., Lee S.P., Murrie I., Macgregor D.F., Mukhopadhyay S. PPARG locus haplotype variation and exacerbations in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 713-8.
12. Sun-Hee Oh, Se-Min Park, Jong-Sook Park et al. Association analysis of peroxisome proliferator-activated receptors gamma gene polymorphisms with aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009; 1(1): 30-35.
13. Wang Y.X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research* 2010; 20:124-137.

## SUMMARY

### 12ALA POLYMORPHISM OF RECEPTOR GENE, WHICH ACTIVATES PROLIFERATION BY PEROXISOME $\gamma$ 2, DETERMINES SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE

**Byelan O., Shlykova O., Mamontova T., Vesnina L., Kaydashev I.**

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Internal Medicine № 3, Poltava, Ukraine*

The aim of the research was to detect the role of PPAR- $\gamma$ 2 gene Pro12Ala polymorphism in the development of bronchial asthma (BA) in combination with coronary heart disease (CHD).

BA patients in combination with coronary artery disease were examined in terms of anthropometric measurements, lung function, cycle ergometry, ECG, blood pressure, and endothelium-independent vasodilatation. The alleles of PPAR- $\gamma$ 2 gene polymorphic region were determined; the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and the adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in the blood were detected; the biochemical blood analysis was performed.

It was found that patients with Ala allele in homo- and heterozygous state, as opposed to patients with Pro allele in homozygous variant, reveal a significantly higher incidence of first grade arterial hypertension and mild persistent BA; lower rates of heart rate were recorded; significantly higher levels of parameters characterizing the systemic inflamma-

tion (white blood cell count and hsCRP) and lower rates of adhesion molecules of sICAM-1 level, total cholesterol, total and indirect bilirubin were detected. Ala allele carriers in homo- and heterozygous state in patients with BA in combination with CHD is associated with the risk of overweight, mild persistent asthma and angina I FC.

Thus, the carrier state of 12Ala allele of PPAR- $\gamma$ 2 gene Pro12Ala polymorphism may be associated with a higher risk of developing BA against the background of CHD.

**Keywords:** asthma, coronary heart disease, Pro12Ala polymorphism, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЛИМОРФИЗМ 12АЛА ГЕНА РЕЦЕПТОРА, АКТИВИРУЮЩЕГО ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ $\gamma$ 2, ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Белан О.В., Шлыкova О.А., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.**

*Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №3; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина*

Целью исследования явилось определение роли полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2 в развитии бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца.

У больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) исследованы антропометрические показатели и показатели функции внешнего дыхания, велоэргометрии, ЭКГ, артериального давления, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Определены аллели полиморфного участка гена PPAR- $\gamma$ 2, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 в крови, проведены общеклинический и биохимический анализы крови.

Установлено, что у пациентов носителей аллели Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии в отличие от пациентов носителей аллели Pro в гомозиготном варианте отмечается достоверно более частое развитие АГ I степени, персистирующей БА легкой степени; регистрируются более низкие показатели ЧСС, выявляются достоверно более высокие уровни показателей, характеризующих системное воспаление (количество лейкоцитов и вч-СРБ) и более низкие показатели уровня адгезивных молекул sICAM-1,

общего холестерина, общего и непрямого билирубина. Носительство аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии у пациентов с БА в сочетании с ИБС ассоциируется с риском развития избыточной массы тела, персистирующей БА легкой степени и стенокардии I функционального класса.

Авторы предполагают, что носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma_2$  связано с высоким риском развития БА на фоне ИБС

### რეზიუმე

პეროქსის  $\gamma_2$ -ით პროლიფერაციის გამააქტივებელი 12ALA გენი განსაზღვრავს გულის იშემიურ დაავადებასთან თანხვედრილი ბრონქული ასთმის განვითარების სიმძიმეს

ო. ბელანი, ო. შლიკოვა, ტ. მამონტოვა, ლ. ვესნინა, ი. კაიდაშევი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, შინაგანი მედიცინის კათედრა №3; პათოლოგიის და ფარმაკოგენეტიკის განვითარების საფუძვლების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, პოლტავა, უკრაინა

გამოკვლევის მიზანი იყო AR- $\gamma_2$  გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის როლის შეფასება გულის იშემიური დაავადებასთან (გიდ) თანხვედრილი ბრონქული ასთმის განვითარებაში.

ბრონქული ასთმით და თანხვედრილი გულის იშემიური დაავადებით ავადმყოფებში გამოკვლეულია ანთროპომეტრიული მონაცემები, გარეგანი სუნთქვის ფუნქციები, ველოერგომეტრია, ეკგ, არტერიული წნევა, ენდოთელიუმდამო-

კიდებული და ენდოთელიუმდამოუკიდებელი ვაზოდილატაცია.

განისაზღვრა PPAR- $\gamma_2$  გენის პოლიმორფული უბნის ალელები, მაღალმგრძობიარე C-რეაქტიული ცილა (mm-Crc), სისხლში sVCAM-1 და sICAM-1 ადჰეზიის მოლეკულები, ჩატარდა სისხლის საერთო კლინიკური და ბიოქიმიური ანალიზი.

დადგენილია, რომ ჰომო-და ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში Ala ალელის მტარებელ პაციენტებს, ჰომოზიგოტური ვარიანტის Pro ალელის მტარებელი პაციენტებისაგან განსხვავებით, აღენიშნება I ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიის, მსუბუქი ხარისხის პერსისტირებული ბრონქული ასთმის უტყუარად უფრო ხშირი განვითარება და რეგისტრირდება გულის შეკუმშვათა სისხირის უფრო დაბალი მონაცემები, ვლინდება უფრო მაღალი დონე მჩვენებლებისა, რომლებიც ახასიათებს სისტემურ ანთებას (ლეიკოციტების და mm-Crc რაოდენობა), ადჰეზიური მოლეკულების sICAM-1 დონის, საერთო ქოლესტერინის, საერთო და არაპირდაპირი ბილირუბინის დაბალი მჩვენებლები. ჰომო-და ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში Ala ალელის მტარებლობა ბრონქული ასთმით და თანდართული გულის იშემიური დაავადებით პაციენტებში ასოცირდება სხეულის ჭარბი წონის, მსუბუქი ხარისხის პერსისტირებული ბრონქული ასთმის და I ფუნქციური კლასის სტენოკარდიის განვითარების რისკთან.

ამდენად, PPAR- $\gamma_2$  გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის 12Ala ალელის მტარებლობა შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს გიდ-ის ფონზე ბრონქული ასთმის განვითარების მაღალ რისკთან.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Рябокоть Ю.Ю.

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Хронический гепатит С (ХГС) остается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии, что обусловлено не только прогрессирующим развитием фиброза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и высокой частотой формирования внепеченочных поражений (ВПП), прежде всего смешанной криоглобулинемии (КГЕ) [12,14]. ХГС является основной причиной развития смешанной КГЕ, которая проявляется у большинства больных, при этом длительно может протекать бессимптомно, однако со временем возникают ее клинические проявления, которые в ряде случаев выходят за пределы триады Мельтцера, постоянно дополняясь новыми симптомами [6,17]. Известно, что не существует органа или системы, которые не были бы вовлечены в патологический процесс при HCV-ассоциированной смешанной КГЕ, что предопределяет прогноз заболевания в целом [15].

В медицинской литературе по сей день особое внимание уделяется оценке качества жизни (КЖ) пациента, а именно совокупности параметров, отображающих изменения течения болезни с оценкой физического состояния, психологического благополучия, социальных взаимоотношений, функциональных способностей на определенных этапах развития заболевания и лечения, основанной на субъективном восприятии самого больного [18]. Показатели КЖ позволяют обобщенно оценить степень адаптации человека к болезни, возможность выполнения обычных функций [8].

Эмоциональные расстройства, которые вместе с физическими патологическими проявлениями обуславливают снижение КЖ, коррелируют с тяжелым течением заболевания, повышая уровень смертности [4,7]. КЖ является не только надежным и информативным методом оценки здоровья на индивидуальном и групповом уровнях, но и значимым критерием оценки эффективности лечения [8,18].

В современной медицинской литературе представлены результаты исследования КЖ больных хирургической [2], сердечно-сосудистой [1,4] и неврологической [5] патологией. В последнее время появляются работы по изучению КЖ больных хроническими гепатитами, в том числе и на фоне химиотерапии в условиях развития онкопатологии [9,13], однако влияние развития ВПП на КЖ больных ХГС не изучено.

Цель исследования – изучение качества жизни у больных хроническим гепатитом С при смешанной криоглобулинемии разной степени выраженности.

**Материал и методы.** В исследование были включены 305 больных ХГС, которые находились на диспансерном учете и получали лечение в гепатологическом центре Запорожской областной инфекционной клинической больницы. Среди обследованных мужчин было 176, женщин – 129. Возраст пациентов варьировал в пределах от 19 до 60 лет. Длительность ХГС с момента этиологической расшифровки диагноза составила от 1 до 17 лет. Все пациенты были включены в исследование по случайному признаку и информированному согласию.

Спектрофотометрическим методом определяли содержание криоглобулинов в сыворотке крови методом, принцип которого состоит в вычислении разницы оптической плотности раствора сыворотки крови в буфере (рН=8,6) при температурах +4°C и +37°C выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета.

Больные ХГС разделены на группы в зависимости от наличия и степени выраженности клинико-биохимических признаков смешанной КГЕ: I группа – 68 пациентов без клинико-биохимических признаков смешанной КГЕ; II группа – 105 больных только с биохимическими признаками смешанной КГЕ; III группа – 104 пациента с биохимическими и отдельными (выраженная общая слабость, артралгии) клиническими признаками КГЕ-синдрома; IV группа – 28 больных с биохимическими признаками смешанной КГЕ и клинической манифестацией HCV-ассоциированного геморрагического КГЕ-васкулита, артралгий, выраженной общей слабости (триады Мельтцера).

Для оценки КЖ больных ХГС и 30 здоровых лиц контрольной группы был использован общий опросник SF-36, который большинство исследователей считают наиболее апробированным и валидным [11,16]. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, объединенных в 11 разделов, для оценки 8 сфер общего благополучия. Согласно SF-36, наиболее высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Количественно оценивали показатели:

- 1) General Health (GH) – общее состояние здоровья - оценка собственного состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.
- 2) Physical Functioning (PF) – физическое функцио-

нирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

3) Role-Physical (RP) - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4) Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы и повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения).

5) Social Functioning (SF) - социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность.

6) Bodily Pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне его.

7) Vitality (VT) - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

8) Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Статистическую обработку данных исследований проводили на персональном компьютере с использованием сформированной базы данных пациентов и здоровых лиц в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Все специальные результаты исследования представлены в виде  $Me (Q_{25} - Q_{75})$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  – нижний квартиль,  $Q_{75}$  – верхний квартиль. Для оценки достоверности разницы использовали критерий Манна-Уитни – для количественных признаков; метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для качественных признаков. Для оценки степени связи между признаками применяли метод ранговой корреляции с вычислением коэффициента Спирмена ( $r$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ проведенных исследований выявил, что у больных ХГС при отсутствии клинических проявлений КГЕ-синдрома (пациенты I и II групп) параметры, отражающие влияние физического (RP) и эмоционального (RE) состояния на ролевое функционирование не отличались от аналогичных показателей здоровых людей ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении способности этих пациентов к выполнению будничной и профессиональной деятельности, включая затрату времени, объем выполненной работы и ее качество. Однако у пациентов этих групп показатели социального функционирования (SF), жизнеспособности (VT), наличия болевых ощущений (BP), физического функционирования (PF), самооценки психического здоровья, характеризующей настроение

(MH), оказались достоверно ниже, чем у здоровых людей, что в конечном итоге отразилось на снижении оценки пациентами I и II групп общего состояния своего здоровья (GH) (таблица 1).

Наиболее значимое снижение показателей КЖ у больных ХГС зафиксировано при манифестации клинических признаков КГЕ-синдрома. У больных III и IV групп параметр, отражающий интенсивность боли и влияние ее на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне его (BP); показатель влияния физического состояния на ролевое функционирование (RP); параметр физического функционирования, отражающего степень, лимитирующую выполнение физических нагрузок, таких как ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей (PF), и, соответственно, показатель оценки общего состояния здоровья на момент обследования (GH) были достоверно ниже не только по сравнению со здоровыми лицами, но и по сравнению с больными ХГС I и II групп. Следует отметить, что у больных IV группы при наличии у всех пациентов клинической манифестации геморрагического КГЕ-васкулита, проявившегося наличием на коже нижних конечностей множественных геморрагических элементов сыпи в сочетании с выраженной общей слабостью, наличием артралгий и, соответственно, формированием триады Мельцера показатель RE, отражающий влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагающее оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, был достоверно ниже не только по сравнению со здоровыми людьми, но и по сравнению с больными ХГС II группы (таблица 1).

Клинический анализ выявил, что у больных ХГС III и IV групп зафиксировано наличие широкого спектра других ВПП. Следует отметить, что HCV-ассоциированное поражение почек развилось только у больных с клинико-биохимическими признаками КГЕ-синдрома, а частота развития гломерулонефрита была выше у больных с клинической манифестацией геморрагического КГЕ-васкулита ( $\chi^2=3,69$ ,  $p < 0,05$ ), чем у пациентов III группы. Кроме того, у пациентов III и IV групп зафиксирован ряд ВПП, которые не регистрировались среди больных ХГС I и II групп, в том числе сенсорная полинейропатия, синдром Рейно, В-клеточная неходжкинская лимфома, фиброзирующий альвеолит. У больных ХГС III группы чаще, чем у пациентов II группы, регистрировался сухой синдром ( $\chi^2=15,38$ ,  $p < 0,01$ ) и красный плоский лишай ( $\chi^2=3,74$ ,  $p < 0,05$ ), а у пациентов IV группы чаще, чем у больных II группы регистрировались сухой синдром ( $\chi^2=5,46$ ,  $p < 0,05$ ) и поздняя кожная порфирия ( $\chi^2=3,84$ ,  $p < 0,05$ ). При этом степень выраженности смешанной КГЕ не влияла на частоту развития HCV-ассоциированного поражения щитовидной железы (таблица 2).

Таблица 1 Показатели КЖ больных ХГС в зависимости от степени выраженности смешанной КГЕ, Ме ( $Q_{25} - Q_{75}$ )

Показатель	Здоровые лица (n=30)	Больные ХГС (n=305)			
		I группа (n=68)	II группа (n=105)	III группа (n=104)	IV группа (n=28)
GH	80,0 (75,0-85,0)	55,0 (46,0 – 67,0) *	60,0 (45,0 – 67,0) *	53,5 (40,0 – 60,0) * ** ***	45,0 (27,5 – 58,5) * ** ***
PF	95,0 (95,0 – 100,0)	95,0 (85,0 – 100,0) *	90,0 (75,0 – 100,0) *	80,0 (60,0 – 90,0) * ** ***	72,5 (60,0 – 90,0) * ** ***
RP	95,0 (90,0 – 95,0)	75,0 (25,0 – 100,0)	100 (25,0 – 100,0)	25,0 (0 – 75,0) * ** ***	25,0 (0 – 87,5) * ** ***
RE	75,0 (75,0 – 80,0)	67,0 (34,0 – 100,0)	100,0 (34,0 – 100,0)	67,0 (0 – 100) *	67,0 (0 – 67,0) * ** ***
SF	85,0 (85,0 – 90,0)	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *
BP	95,0 (90,0 – 95,0)	74,0 (62,0 – 100,0) *	80,0 (52,0 – 100,0) *	57,0 (41,0 – 84,0) * ** ***	53,0 (41,0 – 84,0) * ** ***
VT	85,0 (80,0 – 90,0)	58,0 (45,0 – 70,0) *	60,0 (50,0 – 75,0) *	50,0 (30,0 – 65,0) * ** ***	57,5 (45,0 – 65,0) *
MH	80,0 (80,0 – 85,0)	66,0 (54,0 – 72,0) *	64,0 (48,0 – 76,0) *	56,0 (44,0 – 68,0) *	68 (50,0 – 76) *

примечания: \* - различия достоверны по сравнению со здоровыми людьми ( $p=0,00001 - 0,04$ );

\*\* - по сравнению с больными ХГС I группы ( $p=0,00002 - 0,04$ );

\*\*\* - по сравнению с больными ХГС II группы ( $p=0,0009 - 0,049$ )

Таблица 2. Частота выявления ВПП у больных ХГС в зависимости от степени выраженности смешанной КГЕ

Признак	Больные ХГС (n=305)			
	I группа (n=68)	II группа (n=105)	III группа (n=104)	IV группа (n=28)
выраженная общая слабость	-	-	104 (100 %) *	28 (100 %) *
артралгии	-	-	84 (80,8 %) *	27 (96,4 %) **
гемморагический васкулит	-	-	-	28 (100 %)
триада Мельцера	-	-	-	27 (96,7 %)
поражение почек	-	-	10 (9,6 %)	5 (17,9 %) **
сенсорная полинейропатия	-	-	3 (2,9 %)	1 (3,6 %)
синдром Рейно	-	-	3 (2,9 %)	2 (7,1 %)
сухой синдром	2 (2,9 %)	7 (6,7 %)	28 (26,9 %) *	6 (21,4 %) *
поздняя кожная порфирия	-	1 (0,9 %)	3 (2,9 %)	2 (7,1 %) *
красный плоский лишай	1 (1,5 %)	1 (0,9 %)	6 (5,8 %) *	-
фиброзирующий альвеолит	-	-	-	1 (3,6 %)
неходжкинская лимфома	-	-	3 (2,9 %)	1 (3,6 %)
тиреопатия	8 (11,8 %)	14 (13,3 %)	20 (19,2 %)	6 (21,4 %)

примечания: \* - различия достоверны ( $p<0,05-0,01$ ) по сравнению с больными ХГС II группы;

\*\* - по сравнению с больными III группы ( $p<0,05-0,01$ )

Выявленное наиболее выраженное снижение показателей КЖ у больных ХГС при клинической манифестации КГЕ-синдрома свидетельствует о взаимосвязи степени выраженности смешанной КГЕ и КЖ больных ХГС и подтверждает, что клинические проявления КГЕ-синдрома, сопровождающиеся наиболее выраженным снижением показателей КЖ, возникали на фоне высокого количественного содержания смешанных

криоглобулинов. Так, показатель содержания смешанных криоглобулинов у больных III группы составил 4,1 (3,7 – 4,7) опт.ед, у пациентов IV группы – 5,0 (4,1 – 5,3) опт.ед и, соответственно, был выше, чем у больных ХГС II группы – 3,8 (3,2 – 4,1) опт.ед ( $p=0,0001-0,0003$ ). Кроме того, у больных IV группы показатель содержания смешанных криоглобулинов в сыворотке крови был выше ( $p=0,0003$ ), чем у больных ХГС III группы.

Выявленную закономерность подтверждали также отрицательные коррелятивные связи между количественным содержанием смешанных криоглобулинов в сыворотке крови и показателями GH ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), PF ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) и RP ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к оценке КЖ у больных хроническими вирусными гепатитами и поиску факторов, влияющих на ее состояние. По данным Дудник О.В. [3], наиболее значимыми показателями, определяющими КЖ у больных хроническими вирусными гепатитами, является прием алкоголя, ко-инфицирование другими вирусами, парентеральное употребление психоактивных веществ. Другими исследователями [10], по результатам оценки КЖ на основе опросника SF-36 сделан вывод, что у больных ХГС, в основном, страдает физический и ментальный статус, независимо от возраста, пола, материального положения, места жительства и уровня образования, что позволило авторам рекомендовать до начала медикаментозного лечения этих пациентов проведение терапии, направленной на психосоциологическую поддержку для улучшения восприятия уровня своего здоровья.

#### Выводы:

1. У больных хроническим гепатитом С при отсутствии смешанной криоглобулинемии и наличии только ее биохимических признаков, параметры, отражающие влияние физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование, не отличаются от показателей здоровых лиц, что свидетельствует о сохранении способности к выполнению будничной и профессиональной деятельности, включая затрату времени, объем выполненной работы и ее качество. Однако показатели социального функционирования, самооценка психического здоровья, характеризующая настроение и общее состояние своего здоровья ниже, чем у здоровых людей.
2. Рост показателей количественного содержания смешанных криоглобулинов приводит к манифестации клинических признаков НСВ-ассоциированного криоглобулинемического синдрома с последующим развитием геморрагического васкулита, формированием триады Мельцера, присоединением других внепеченочных проявлений и сопровождается снижением оценки пациентами общего состояния их здоровья за счет ухудшения влияния физического состояния на ролевое функционирование, снижения физического функционирования, отражающего степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычных физических нагрузок, а также снижения уровня эмоционального состояния, предполагающее оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы и другой повседневной деятельности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурсиков А.В., Тетерин Ю.С., Петрова О.В. Типы отношения к болезни, качество жизни и приверженность к лечению в дебюте гипертонической болезни. Клиническая медицина 2007; 8: 44-46.
2. Ганжий В.В., Танцура П.Ю. Качество жизни пациентов с торофическими язвами различного генеза до и после аутодермопластики. Запорожский мед. журнал 2010; 1: 7-9.
3. Дудник О.В. Качество жизни и возможность его улучшения у больных хроническими гепатитами В и С. Автореф. дис...канд. мед.наук. М.: 2013: 22.
4. Ибатов А.Д. Особенности течения ишемической болезни и качество жизни больных с различным уровнем тревожных нарушений. Тер. архив 2007; 12: 35-38.
5. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами. Российский мед журнал 2006; 3: 25-28.
6. Мальков П.Г., Данилова Н.В., Москвина Л.В. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С. Успехи современного естествознания 2008; 11: 36-42.
7. Сидорчук Л.П., Дроздовська Г.В., Никифорчук Г.М. Якість життя і тривожність хворих на есенціальну гіпертензію, зміни під впливом лікування. Одеський медичний журнал 2007; 2: 43-47.
8. Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Качество жизни у кардиологических больных. Клиническая медицина 2007; 3: 11-15.
9. Abdo A.A. Hepatitis C and poor quality of life is it the virus or the patients? Saudi Journal Gastroenterol. 2008; 14: 109-113.
10. Afaf Abd ElAziz Basal, Kamel E., Nafady H. Studying the quality of life of chronic hepatitis C patients and the associated factors. Journal of American Science 2011; 7: 649-655.
11. Corcoran W., Durham C.F. Quality of life as an outcome-based evaluation of coronary artery bypass graft critical paths using the SF-36. Qual. Manag. Helth. Care 2000; 8: 72-81.
12. Donald Mebust. Mixed cryoglobulinemia: an unusual presentation of hepatitis C. The Permanente Journal 2013; 17: 112-113.
13. Farrell C., Brearley S.G. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality life. Support Care Cancer 2013; 21: 59-66.
14. Marcellin P., Asselah T. Viral hepatitis: impressive advances but still a long way to eradication of the disease. Liver International. 2014; 34, Suppl.1: 1-3.
15. Mei-Hsuan Lee, Hwai-I. Yang, Sheng-Nan Lu et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. The Journal of infectious diseases 2013; 206: 469-477.

16. Mihaila V., Enachescu D., Davila C. General Population Norms for Romania using the Short Form 36 Health Survey (SF-36). *QL News Letter* 2001; 26: 17-18.
17. Sene D., Lima N. Hepatitis C virus-associated extra-hepatic manifestations: a review. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 357-381.
18. Smith J.J., Guest M.G., Greenhalgh R.M. Measuring the quality of life in patient with ulcers. *Journal Vasc. Surg.* 2000; 31: 642-649.

## SUMMARY

### QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AT DIFFERENT DEGREES OF EXPRESSION OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Ryabokon Yu.

*Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine*

The article investigates the quality of life of 305 patients with chronic hepatitis C. It was revealed that in the absence of mixed cryoglobulinemia but in the presence of its biochemical signs the effect of physical conditions and emotional state on role functioning don't differ from those of the healthy people. However indicators of social functioning, self-rating of mental health and the general state of health are decreased. Increase of the quantitative maintenance of the mixed cryoglobulins in blood serum of patients with chronic hepatitis C leads to clinical manifestations of the HCV-related cryoglobulinemia syndrome accompanied by the decrease of self assessment of health by patients due to the deterioration of influence of a physical conditions and emotional state on role functioning.

**Keywords:** chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, quality of life.

## РЕЗЮМЕ

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Рябокоть Ю.Ю.

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

В статье представлены материалы, полученные в процессе обследования 305 больных хроническим гепатитом С. Показано, что у больных хроническим

гепатитом С при отсутствии смешанной криоглобулинемии и наличии только ее биохимических признаков параметры, отражающие влияние физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование, не отличаются от таковых у здоровых лиц. Однако показатели социального функционирования, самооценка психического здоровья и общего состояния здоровья понижены.

Рост показателей количественного содержания смешанных криоглобулинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С приводит к манифестации клинических признаков HCV-ассоциированного криоглобулинемического синдрома и сопровождается снижением оценки пациентами общего состояния здоровья за счет ухудшения влияния физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование.

რეზიუმე

ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულთა ცხოვრების ხარისხი შერეული კრიოგლობულინემიის სხვადასხვა გამოხატვის პირობებში

ი. რიაბოკონი

*ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა*

სტატიაში წარმოდგენილია ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებული 305 ავადმყოფის გამოკვლევის პროცესში მიღებული შედეგები. ასახულია, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულთა შერეული კრიოგლობულინემიის და მისი ბიოქიმიური ნიშნების არსებობის შემთხვევაში როლურ ფუნქციონირებაზე ფიზიკური და ემოციური მდგომარეობის ზეგავლენის ამსახველი პარამეტრები ჯანმრთელი ადამიანების მანვენებლებისაგან არ განსხვავდება, ხოლო სოციალური ფუნქციონირების მანვენებლები, ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ზოგადი მდგომარეობის თვითშეფასება დაქვეითებულია.

ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულთა სისხლის შრატში შერეული კრიოგლობულინემიის რაოდენობის ზრდა იწვევს HCV-სთან ასოცირებული კრიოგლობულინემიური სინდრომის კლინიკური ნიშნების მანიფესტაციას, რასაც თან ახლავს პაციენტების მიერ საკუთარი ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობის დაბალი შეფასება ფიზიკური და ემოციური მდგომარეობის ნეგატიური ზეგავლენის გამო როლურ ფუნქციონირებაზე.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Скрыпник И.Н., Дубровинская Т.В., Оганисян Э.В.

*Высшее государственное учебное учреждение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра внутренней медицины №1, Полтава, Украина*

На сегодняшний день не возникает сомнений в необходимости назначения ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы – статинов больным ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности, с острым коронарным синдромом (ОКС), независимо от исходного уровня общего холестерина (ОХС) крови с первых минут госпитализации в стационар на неограниченно длительный срок [2,4,8,11,14]. Такая необходимость убедительно обоснована в значительном количестве рандомизированных клинических исследований у больных ИБС (IDEAL, TNT, VASCULAR BASIS, REVERSAL) и ОКС (MIRACL, PROVE IT, A to Z) [15,17,18], которые достоверно доказали снижение общей смертности (с 4,6% до 3,5%), уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий на 16% и частоты госпитализаций в стационар в результате прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности на 28% на фоне высокодозовой интенсивной статинотерапии [9,14]. Однако, данные более позднего мета-анализа [15] показали увеличение активности печеночных ферментов выше 3 верхних границ нормы (ВГН), а также увеличение частоты развития миопатий и рабдомиолиза на фоне агрессивной статинотерапии.

Учитывая, что в 90% случаев у больных ИБС и распространенным атеросклерозом с дислипидемией диагностируется жировая инфильтрация печени с элементами фиброза, которая часто трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [5,6,10,12], остро стоит вопрос тактики ведения, рациональности и безопасности назначения рекомендованной интенсивной статинотерапии больным ОКС, в частности инфарктом миокарда (ИМ) в сочетании с НАСГ.

Теоретически одним из путей оптимизации статинотерапии у данной категории больных является назначение розувастатина, который метаболизируется при участии двух изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> – 2C9 и 2C19, что способствует менее выраженному повышению его биодоступности при сочетанном приеме с другими, широко распространенными в схемах лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, лекарственными препаратами (клопидогрель, антагонисты кальция, амиодарон, варфарин, дигоксин, глитазоны, противовирусные и противомикробные препараты, антибиотики) [1,3], которые трансформируются при участии системы цитохрома P<sub>450</sub>, приводя к снижению риска возникновения его побочных эффектов [7].

Не менее рациональным решением проблемы является поиск лекарственного препарата, который на фоне статинотерапии обеспечивал бы гепатопротекцию и обладал дополнительными гиполипидемическими свойствами. Таким требованиям соответствует урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая потенцирует гиполипидемический эффект статинотерапии при снижении дозы статина вдвое [16] и обеспечивает гепатопротекцию у больных ИБС в сочетании с НАСГ [13].

Таким образом, актуальным является исследование эффективности и безопасности высокодозовых режимов длительной гиполипидемической терапии аторвастатином и розувастатином, которые наиболее часто используются в схемах лечения больных ИМ, а также комбинации их средних терапевтических суточных доз с УДХК у больных ИМ в сочетании с НАСГ.

Цель исследования – в сравнительном аспекте проанализировать эффективность и безопасность гиполипидемической терапии у больных инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом путем изучения липидного спектра крови, провоспалительных маркеров поражения венечных сосудов, показателей функционального состояния печени на фоне длительного приема аторвастатина (80 мг/сутки), розувастатина (20 мг/сутки) и комбинации аторвастатина (40 мг/сутки) или розувастатина (10 мг/сутки) с урсодезоксихолевой кислотой (15 мг/кг/сутки).

**Материал и методы.** Обследовано 79 больных (средний возраст – 56,5±0,5 лет) ИМ в сочетании с НАСГ, у которых в течение 3 месяцев статинотерапии не были достигнуты целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Из них 36 (45,6%) пациентов принимали розувастатин 10 мг/сутки и 43 (54,4%) больных – аторвастатин 40 мг/сутки на фоне базисной терапии, согласно протоколам лечения больных острым ИМ (тромболитическая терапия у 38 (48,1%) пациентов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, антикоагулянты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ).

Все обследуемые в зависимости от назначенных лечебных комплексов были распределены на четыре группы: I группа – 18 (22,8%) больных принимали розувастатин в дозе 20 мг/сутки; II группа – 18 (22,8%) пациентов – розувастатин 10 мг/сутки в комбинации с УДХК 15 мг/кг/сутки; III группа – 22 (27,9%) пациента – аторваста-

тин в дозе 80 мг/сутки; IV группа – 21 (26,6%) больной – комбинация аторвастатина 40 мг/сутки и УДХК 15 мг/кг/сутки. Срок наблюдения составил 9 месяцев.

Диагноз острого ИМ с или без зубца Q был установлен на основании «Клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с и без элевации сегмента ST» Министерства здравоохранения Украины согласно рубрики 120 – 121 по МКБ-10 на основании характерной клинической картины (ангинозный статус более 30 минут, резистентный к приему нитроглицерина, критериев острой сердечно-сосудистой недостаточности); данных лабораторных (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, позитивного теста на тропонин I) и инструментальных методов исследования (ЭКГ-признаки острого ИМ).

В исследование были включены больные с ранее установленным на амбулаторном этапе диагнозом НАСГ на основании данных биохимического и ультразвукового методов исследования при исключении злоупотребления алкоголем и перенесенных вирусных гепатитов В и С (негативные скрининговые маркеры HbsAg, анти HCV).

Критерии исключения: заболевания печени в активной фазе, повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови и/или активности трансаминаз крови (АлАТ выше 3 ВГН, АсАТ выше 5 ВГН), вирусный гепатит и злоупотребление алкоголем в анамнезе.

Контроль эффективности и безопасности проводимого лечения осуществлялся путем мониторинга показателей липидного спектра крови (уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности - ХС ЛПВП, триглицеридов - ТГ), функционального состояния печени (уровень общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы - АлАТ, аспаргатаминотрансферазы - АсАТ, гамма-глутамилтранспептизы - ГГТП), уровень СРП определялся у всех пациентов независимо от режима статинотерапии каждые 3 месяца в течение 9 месяцев наблюдения.

Исследование показателей липидограммы и функционального состояния печени проводилось на биохимических анализаторах Sapphire-400 (Япония) и Biosystems А-25 (Испания) по общепринятым методикам. Уровень СРП в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реагентов «ХЕМА» (Россия).

Результаты исследования обработаны с применением методов вариационной статистики. Достоверность разницы при сравнении средних значений определяли по t-критерию Стьюдента (р), разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ . Значения исследованных показателей

приведены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая величина,  $m$  – стандартная погрешность. Корреляционный анализ проводили по методике Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Спустя 3 месяца после лечения у 32 (88,9%) больных, принимавших розувастатин 10 мг/сутки, и у 32 (74,4%) пациентов на фоне приема аторвастатина 40 мг/сутки не отмечалось клинических проявлений ИБС или их эквивалентов. 4 (11,1%) больных, которые принимали розувастатин 10 мг/сутки и 10 (23,3%) пациентов, на фоне лечения аторвастатином 40 мг/сутки предъявляли жалобы на кратковременные ангинозные приступы при физической нагрузке, которые клинически соответствовали II-III функциональному классу стабильной стенокардии напряжения. 1 (2,3%) пациенту, принимающему аторвастатин 40 мг/сутки, проведено стентирование в результате развития симптомной стенокардии высокого функционального класса, резистентной к медикаментозной терапии. По данным ЭКГ, у 31 (86,1%) больного на фоне лечения розувастатином 10 мг/сутки и 34 (79,1%) пациентов, которые принимали аторвастатин 40 мг/сутки отмечена позитивная динамика ИМ. У 5 (13,9%) больных на фоне приема розувастатина 10 мг и 9 (20,9%) пациентов, принимавших аторвастатин 40 мг, ИМ осложнился формированием острой аневризмы. У 2 (4,7%) больных на фоне приема аторвастатина 40 мг диагностирован тромбоэндокардит.

В целом лечение переносилось удовлетворительно, побочных эффектов, требующих отмены или уменьшения дозы препарата, не выявлено.

Динамика биохимических показателей липидного спектра крови, функционального состояния печени и уровня СРП в течение 9 месяцев представлена в таблице.

Спустя 3 и 9 месяцев наблюдения показатели уровня ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови во всех группах достоверно не превышали таковые у практически здоровых лиц. Достижение целевых уровней ОХС (ниже 4 ммоль/л) и ХС ЛПНП (ниже 1,8 ммоль/л) отмечено у 26% больных I группы, у 46% пациентов II группы, у 10% больных III группы и у 32% пациентов IV группы.

Спустя 3 и 9 месяцев лечения у пациентов всех обследуемых групп показатели уровня ХС ЛПВП достоверно не отличались от таковых практически здоровых лиц. В динамике наблюдения отмечено достоверное преимущество в повышении на 21% уровня ХС ЛПВП у пациентов I группы на фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сутки над использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сутки, применение которого приводило к повышению уровня показателя на 6%. Использование комбинации статинотерапии с УДХК не оказывало достоверного влияния на уровень ХС ЛПВП у пациентов II и IV групп.

Таблица. Сравнительный анализ влияния длительной высокодозовой терапии розувастатином и аторвастатином и комбинации средних терапевтических доз статинов с УДХК на показатели липидного спектра крови, функционального состояния печени и уровень СРП в крови спустя 9 месяцев наблюдения, М±т

Показатель	Практически здоровые (n=21)	I группа (n=18)		II группа (n=18)		III группа (n=22)		IV группа (n=21)	
		3-й месяц	12-й месяц	3-й месяц	12-й месяц	3-й месяц	12-й месяц	3-й месяц	12-й месяц
ОХС, ммоль/л	5,13±0,25	4,24±0,20*	3,95±0,24*	4,29±0,21*	3,85±0,17*	4,48±0,23	3,98±0,17*	4,56±0,24	3,90±0,18*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,75±0,16	2,16±0,11*	2,05±0,12*	2,21±0,12*	1,86±0,11*	2,20±0,13*	2,11±0,09*	2,24±0,14*	1,93±0,09*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18±0,06	1,15±0,04	1,46±0,06*	1,17±0,05	1,20±0,05&	1,15±0,04	1,21±0,06\$	1,14±0,04	1,13±0,07
ТГ, ммоль/л	1,55±0,08	1,65±0,09	1,67±0,07	1,62±0,10	1,02±0,05*&	1,72±0,11	1,68±0,10	1,78±0,09	1,15±0,05*&
СРП, мг/л	4,08±0,19	8,76±0,36*	5,20±0,21*	9,05±0,39*	2,20±0,10*&	10,32±0,43*	7,30±0,31*\$	11,02±0,45*	3,40±0,13*\$&
Общ. билирубин мкмоль/л	14,2±0,91	9,2±0,40*	13,6±0,81	10,7±0,44*	9,5±0,38*&	10,9±0,45*	18,2±1,11*\$	9,8±0,42*	10,8±0,53*&
АлАТ, Ед/л	25±1,21	62±4,00*	73±4,49*	65±4,04*	32±1,64*&	72±3,96*	86±5,12\$*	75±3,89*	40±1,90*&
АсАТ, Ед/л	22±1,06	44±1,96*	42±1,97*	46±2,13*	26±1,21&	45±2,26*	50±2,28*\$	44±1,96*	33±1,85*&
ГГТП, Ед/л	28±0,99	72±3,86*	75±3,87*	76±3,89*	35±1,52*&	82±3,92*	104±5,15*\$	85±3,96*	46±1,91*\$&

примечание: достоверность результатов \* – между показателями в группах и практически здоровыми лицами; \$ – между показателями в I и III, во II и IV группах больных в динамике лечения; & – между показателями в I и II, III и IV группах больных в динамике лечения

Уровень ТГ в сыворотке крови больных I-IV групп спустя 3 месяца лечения достоверно не превышал показатель практически здоровых лиц. Спустя 9 месяцев наблюдения у пациентов I и III групп не отмечено достоверного изменения уровня показателя по сравнению с исходными данными. Во II группе больных, принимавших розувастатин 10 мг и УДХК 15 мг/кг/сутки, отмечено преимущество в снижении на 37% уровня ТГ по сравнению с показателем больных I группы, которые принимали розувастатин 20 мг/сутки, а у пациентов IV группы отмечено достоверное преимущество в снижении уровня ТГ на 35% по сравнению с III группой больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сутки.

Исходный уровень СРП крови у больных I-IV групп достоверно превышал значение практически здоровых лиц в 2 раза. Спустя 9 месяцев наблюдения независимо от режима статинотерапии уровень СРП снизился во всех исследуемых группах, но нормализация уровня показателя была достигнута только у пациентов II и IV групп, которые принимали комбинацию статинотерапии с УДХК. Терапия розувастатином в дозе 20 мг/сутки имела достоверное преимущество перед использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сутки (61% против 30%), а

терапия розувастатином в дозе 10 мг/сутки с УДХК – перед использованием аторвастатина в дозе 40 мг/сутки с УДХК (76% против 69%).

Уровень общего билирубина крови достоверно не отличался от нормального значения спустя 3 и 9 месяцев статинотерапии. Но на фоне приема розувастатина 20 мг и аторвастатина 80 мг отмечено повышение уровня показателя на 32% и 40%, соответственно.

Активность АлАТ крови больных I-IV групп спустя 3 месяца превышала значение практически здоровых лиц в 2,5 раза. Спустя 9 месяцев у пациентов I и III групп уровень показателя достоверно не изменился. Нормализация активности АлАТ в крови отмечена во II и IV группах больных. На фоне приема розувастатина 10 мг с УДХК 15 мг/кг/сутки (II группа) показатель снизился на 50%, а при использовании аторвастатина 40 мг с УДХК (IV группа) – на 46%.

Активность АсАТ в сыворотке крови у больных I-IV групп спустя 3 месяца лечения достоверно превышала значение практически здоровых лиц в 2 раза. Спустя 9 месяцев нормализация активности фермента отмечена у больных II и IV групп. На фоне приема розувастатина

10 мг с УДХК 15 мг/кг/сутки (II группа) показатель снизился на 43%, а при использовании аторвастатина 40 мг с УДХК (IV группа) – на 25%. У пациентов I и III групп активность АсАТ в крови достоверно не изменилась, но на фоне лечения аторвастатином 80 мг зафиксирована тенденция к увеличению активности фермента цитолиза.

Между уровнем СРП и активностью трансаминаз в крови зафиксирована достоверная позитивная корреляционная связь ( $r > 0,73$ ). Учитывая, что уровень СРП является острофазным показателем системного воспаления, а его высокий уровень – прогностическим маркером прогрессирования ИБС, следует сделать вывод, что высокая активность трансаминаз является прогностическим маркером тяжести течения и прогрессирования полиморбидной патологии – ИМ в сочетании с НАСГ.

Активность ГГТП в сыворотке крови спустя 3 месяца статинотерапии превышала значение практически здоровых лиц в 2,5 раза. Спустя 9 месяцев нормализация активности фермента отмечена у больных II и IV групп (активность ГГТП снизилась на 54% и 46%, соответственно). На фоне приема розувастатина 20 мг (I группа) активность фермента достоверно не изменилась. При использовании аторвастатина 80 мг (III группа) отмечено увеличение активности ГГТП на 22%.

По завершению срока динамического наблюдения 9 (25%) больных I группы, получавших розувастатин 20 мг, и 9 (20,9%) пациентов III группы, принимавших аторвастатин 80 мг, urgently госпитализированы в стационар, учитывая развитие нестабильной прогрессирующей стенокардии. 2 (5,6%) больных I группы и 2 (4,7%) пациентов III группы были госпитализированы в палаты интенсивной терапии с повторным острым ИМ и спустя 2 месяца направлены в интервенционное отделение для проведения реваскуляризации. Остальные пациенты не предъявляли жалоб на ангинозные приступы или отмечали клинические проявления стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, удовлетворительно переносили физические нагрузки, не обращались за врачебной помощью с целью коррекции проводимого лечения.

Согласно данным ЭКГ, во всех исследуемых группах отмечена динамика ИМ в стадии рубцевания, сложных нарушений ритма и проводимости не обнаружено.

В течение всего периода наблюдения проявлений значимых побочных эффектов исследуемых препаратов в виде печеночной гиперферментемии выше 3 ВГН, случаев развития миопатии или рабдомиолиза не выявлено. 1 (1,27%) пациентка, которая принимала аторвастатин в дозе 80 мг/сутки, жаловалась на периодическое возникновение миалгий, которые не сопровождалась по-

вышением активности креатинфосфокиназы. 5 (6,33%) больных (4 – из III группы, принимавших аторвастатин 80 мг, 1 – из I группы - розувастатин 20 мг) беспокоила тошнота. Выраженность данных проявлений не требовала отмены или уменьшения дозы статинов и не влияла на качество жизни пациентов.

#### Выводы:

1. Все исследуемые режимы статинотерапии эквивалентны по гиполипидемической активности, однако применение комбинации розувастатина 10 мг с УДХК 15 мг/кг/сутки позволяет достичь целевые уровни показателей ОХС и ХС ЛПНП в крови у наибольшего числа пациентов. Применение розувастатина в дозе 20 мг имеет преимущество в повышении уровня ХС ЛПВП, а комбинации статинотерапии с УДХК – в снижении уровня ТГ в крови.
2. Комбинированная статинотерапия с УДХК и прием розувастатина в дозе 20 мг/сутки продемонстрировали достоверное преимущество в снижении и нормализации уровня СРП в крови по сравнению с терапией аторвастатином в дозе 80 мг/сутки.
3. Учитывая тенденцию к повышению уровня общего билирубина на фоне интенсивной статинотерапии, у больных ИМ в сочетании с НАСГ необходим тщательный мониторинг уровня данного показателя в динамике лечения.
4. Несмотря на исходно повышенную активность трансаминаз и ГГТП, независимо от режима статинотерапии в динамике лечения не отмечено повышения активности ферментов цитолиза выше допустимых 3 ВГН. Использование розувастатина 20 мг не оказывает негативное влияние на показатели функционального состояния печени, в то время как применение аторвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению активности ГГТП. Нормализация активности трансаминаз и ГГТП достигнута при использовании комбинации статинотерапии с УДХК. При этом, применение розувастатина 10 мг в сочетании с УДХК имеет достоверное преимущество перед использованием комбинации аторвастатина 40 мг с УДХК.
5. Повышение активности трансаминаз является прогностическим маркером тяжести течения и прогрессирования полиморбидной патологии – ИМ в сочетании с НАСГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Статины – от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин. Серце і судини 2008; 1: 94-103.
2. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидснижающую терапию. Серце і судини 2011; 2: 12-23.
3. Волков В.И. Статины при остром коронарном синдроме. Медицина неотложных состояний 2007; 3(10): 43-49.

4. Волков В.И. Эффективность и безопасность статинов: выбор препарата. *Здоров'я України* 2012; 2: 25-26.
5. Долженко М.Н., Базилевич А.Я. Особенности гиполіпідемічної терапії у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Ліки України* 2010; 139: 78-81.
6. Долженко М.Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполіпідеміческую коррекцию? *Укр. мед. журнал* 2007; 1(57): 24-29.
7. Нетяженко В.З. Сучасні аспекти застосування статинів при гострому коронарному синдромі. *Внутренняя медицина* 2009; 5: 17-18.
8. Пархоменко А.Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике. *Укр. мед. часопис* 2010; 5(79): 34-38.
9. Сидорова Л.Л. Европейские рекомендации 2011 года по ведению больных с дислипидемиями: новый взгляд на старую проблему. *Therapia* 2011; 11(63): 2-6.
10. Скрыпник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443. *Сучасна гастроентерологія* 2013; 2: 64-71.
11. Скрипник І.М., Дубровінська Т.В. Оцінка ефективності та безпечності довготривалого лікування аторвастатином у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Вісник проблем біології і медицини* 2013;- 3(1): 205-210.
12. Скрипник І.М., Маслова Г.С., Гавловський О.Д., Мандрика Л.Ю. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування. *Вісник проблем біології і медицини* 2013;- 3(1): 211-216.
13. Трисветова Е.Л., Нехайчик Т.А. Липидонормализующее действие статинов и урсодезоксихолевой кислоты при ишемической болезни сердца и неалкогольном стеатогепатите. *Здравохранение* 2008; 1: 48-51.
14. Шумаков В.А. Острый коронарный синдром: смещение акцентов в лечении. *Мистецтво лікування* 2009; 4(60): 7-12.
15. Afilalo J., Majdan A.A., Eisenberg M.J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-921.
16. Cabezas G.R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Rev. Clin. Esp.* 2004; 204(12): 632-635.
17. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495-1504.
18. Hulten E., Jackson J.L., Douglas K. et al. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1814-1821.

## SUMMARY

### OPTIMIZATION OF LONG-TERM HYPOLIPIDEMIA TREATMENT OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS

Skrypnyk I., Dubrovinskaya T., Ohanisyan E.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»,  
Chair of the Internal Medicine №1, Poltava, Ukraine*

In a comparative aspect, the dynamics of indices of lipiogram, functional state of liver and level of C-reactive of protein have been analyzed in 79 patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis, who received a 9-months treatment by rosuvastatin of 20 mg, atorvastatin of 80 mg, as well as rosuvastatin of 10 mg, atorvastatin of 40 mg in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA). The obtained results show the equivalent of hypolipidemia effectiveness of all investigated courses of statinotherapy with the benefit of rosuvastatin of 20 mg in increase of level of HDL cholesterol and combined statinotherapy with UDCA in decrease of level of triglycerides. It was confirmed the significant advantages of combined statinotherapy with UDCA as for the influence on functional state of liver and CRP level, and advantages of rosuvastatin of 10 mg in combination with UDCA. Thus, the combina-

tion of rosuvastatin of 10 mg with UDCA should be preferable in the treatment of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis from the positions of the effectiveness and safety. Besides, taking into account positive correlation between the CRP level in blood and activity of transaminases in the dynamics of observation it can be concluded that high activity of transaminases is the prognostic marker of the severity and procession of polymorbid pathology – myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis.

**Keywords:** myocardial infarction, non-alcoholic steatohepatitis, statinotherapy, rosuvastatin, atorvastatin, ursodeoxycholic acid, indices of lipiogram, functional state of liver, C-reactive of protein.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Скрыпник И.Н., Дубровинская Т.В., Оганисян Э.В.

Высшее государственное учебное учреждение Украины «Украинская медицинская  
стоматологическая академия», кафедра внутренней медицины №1, Полтава, Украина

В сравнительном аспекте у 79 больных инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом, которые в течение 9 месяцев принимали розувастатин 20 мг/сутки или аторвастатин 80 мг/сутки, а также комбинацию розувастатина 10 мг/сутки или аторвастатина 40 мг/сутки с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 15 мг/кг/сут., изучены липидный спектр крови, показатели функционального состояния печени и уровень С-реактивного протеина (СРП). Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентной гиполипидемической эффективности всех исследуемых режимов статинотерапии с преимуществом розувастатина в дозе 20 мг/сутки в повышении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и комбинации статинотерапии с УДХК в достижении снижения уровня триглицеридов. Установлено достоверное преимущество комбинации средних терапев-

тических доз розувастатина и аторвастатина с УДХК по влиянию на показатели функционального состояния печени и уровень СРП в крови, что максимально выражено при назначении комбинации розувастатина 10 мг с УДХК 15 мг/кг/сутки. Таким образом, указанной комбинации следует отдавать предпочтение при назначении лечения больным инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом с позиций достижения оптимальной эффективности и максимальной безопасности. Кроме того, учитывая позитивную корреляционную связь между уровнем СРП в крови и активностью трансаминаз в динамике наблюдения, можно сделать вывод, что высокая активность трансаминаз является прогностическим маркером тяжести течения и прогрессирования полиморбидной патологии – инфаркта миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

რეზიუმე

სანგრძლივი ჰიპოლიპიდემიური თერაპიის ოპტიმიზაცია მიოკარდიუმის ინფარქტით და არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით ავადმყოფებში

ი. სკრიპნიკი, ტ. დუბროვინსკაია, ე. ოგანისიანი

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია,  
შინაგანი მედიცინის კათედრა №1, პოლტავა, უკრაინა

შესწავლილია 79 ავადმყოფი მიოკარდიუმის ინფარქტით და თანმხლები არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით. ავადმყოფებს 9 თვის მანძილზე უტარდებოდათ მკურნალობა როზუვასტატინით (20 მგ/დღ) ან ატორვასტატინით (80 მგ/დღ), ასევე კომბინაციაში როზუვასტატინი 10 მგ/დღ+15 მგ/დღ ურსოდეჰოქსიხოლის მკავა (უდქმ) და ატორვასტატინი 40 მგ/დღ+15 მგ/დღ უდქმ. გამოკვლეულია სისხლის ლიპიდური სპექტრი, დეიძლის ფუნქციური მდგომარეობა და C-რეაქტიული პროტეინის დონე.

გამოკვლევის შედეგად დადგენილია ყველა შემოსხნებული რეჟიმის ეკვივალენტური ჰიპოლიპიდემიური ეფექტურობა, ასევე, როზუვასტა-

ტინის და ატორვასტატინის საშუალო თერაპიული დოზების და უდქმ-ს კომბინაციის ზემოქმედების სარწმუნო უპირატესობა დეიძლის ფუნქციურ მდგომარეობაზე და C-რეაქტიული პროტეინის დონე სისხლში, რაც მაქსიმალურად გამოხატულია როზუვასტატინი 10 მგ + უდქმ 15 მგ/დღ დოზის შემთხვევაში.

აქედან გამომდინარე, აღნიშნულ კომბინაციას აქვს უპირატესობა მიოკარდიუმის ინფარქტით და თანმხლები არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით ავადმყოფების მკურნალობაში ოპტიმალური ეფექტურობის და მაქსიმალური უსაფრთხოების უზრუნველყოფის თვალსაზრისით.

## EARLY REPOLARIZATION AS A RISK FACTOR OF ATRIAL FIBRILLATION

<sup>1</sup>Matoshvili Z., <sup>2</sup>Petriashvili Sh., <sup>1</sup>Archvadze A., <sup>1</sup>Azaladze I.

<sup>1</sup>Central University Clinic after N. Kipshidze, Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University,  
Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern is a common ECG pattern characterized by J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads. The presence of ER pattern in the precordial leads has been considered a benign phenomenon, but recently its presence in the inferior and/or lateral leads has been associated with idiopathic VF in case-control studies (ER syndrome) [1,3,4,9,11,12]. Furthermore, the ER ECG pattern is associated with an increased risk of arrhythmic death and mortality in epidemiological studies, either as a primary cause of sudden death or in conjunction with concurrent cardiac disease [5,10,13,14].

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia, occurring in 1–2% of the general population. Over 6 million Europeans suffer from this arrhythmia, and its prevalence is estimated to at least double in the next 50 years as the population ages [6,7,8,].

Atrial fibrillation is defined as a cardiac arrhythmia with the following characteristics: 1). The surface ECG shows 'absolutely' irregular RR intervals (atrial fibrillation is therefore sometimes known as arrhythmia absoluta), i.e. RR intervals that do not follow a repetitive pattern. 2). There are no distinct P waves on the surface ECG. Some apparently regular atrial electrical activity may be seen in some ECG leads, most often in lead V1. 3). The atrial cycle length (when visible), i.e. the interval between two atrial activations, is usually variable and 200 ms (300 bpm).

There is some opinion, that early repolarization may be associated with some arrhythmias, including atrial fibrillation [2].

There are some opinions that early repolarization may be associated with some arrhythmias. But there are not clear data that early repolarization is associated with atrial fibrillation. Final aim of this study was to declare correlation between early repolarization and atrial fibrillation.

**Materials and methods.** 41 patients were included in this observation. There are first 41 patients (19–68 years old) with early repolarization ECG patterns, who admitted in central university hospital named atrial fibrillationter N.Kipshidze from 2009 to 2013 years.

Inclusion Criteria -ECG patterns of early repolarization. Exclusion Criteria were known risk factors of atrial fibrillation: Coronary artery disease; Structural heart disease / Valvular heart disease; manifest ECG pattern of another inherited primary arrhythmia syndromes (eg.: Brugada Syndrome, Long QTs, Short QTs); Thyroid dysfunction.

**Methods of Investigation.** Physical Examination, ECG, Exercise ECG (Treadmill), Echocardiography, Existing Coronary Angiography data, Ambulatory 24 hours ECG monitoring, Laboratory data (TSH, FT4)

We made investigation of this all 41 patient. 2 patients of them already had history of atrial fibrillation (known paroxysmal-recurrent form of atrial fibrillation). In another 38 patients ambulatory 24 h ECG monitoring shows episodes of atrial fibrillation in 4 patients. So, there are 6 patients with atrial fibrillation from this 41 patients.

Variables are expressed as mean  $\pm$  SD, The analysis was performed using Student's t test, statistical tests were two-tailed, and a p value  $< 0.05$  was considered statistically significant. statistical analyses were performed using SPSS version 17.0.(15)

**Results and their discussion.** We compared rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization to rate of atrial fibrillation in general population (well known date).

The rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization is 14,6% (6 from 41).

The rate of atrial fibrillation in general population is maximum 2% (Well known epidemiological date). The comparison of this two data shows that rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization is significant higher than rate of atrial fibrillation in general population (7,3 fold higher; 14,6% Vs 2%).

There are existing statistics about atrial fibrillation prevalence in general population. We used this statistic for comparison to our data.

Table. Early repolarization and rate of atrial fibrillation

I Group (N=41)		II Group (N=50)		t	p
Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation		
0.146	0.3578	0.020	0.1414	2.29	0.024

I group is patients with early repolarization and II group is general population

Our study shows that 14,6% of patients with early repolarization has atrial fibrillation. This is 7,3 fold higher date than in general population (2%).

### Conclusion

The results of this study shows that there is 7,3 fold higher rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization compared to general population (14,6% Vs 2%). According all this information there is correlation between Early repolarization and Atrial fibrillation; So, early repolarization may be considered as independent risk factor of atrial fibrillation. This is principally new and very important information.

### REFERENCES

1. Abe A., Ikeda T., Tsukada T. et al., Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 675-82.
2. Delaney J.T., Muhammad R., Blair M.A., Kor K., Fish F.A., Roden D.M., Darbar D. A KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Eurpace* 2012; 14(10):1428-32.
3. Derval N., Simpson C.S., Birnie D.H. et al., Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(7): 722-8.
4. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., Jesel L., Deisenhofer I., de Roy L., Pasquié J.L., Nogami A., Babuty D., Yli-Mayry S., De Chillou C., Scanu P., Mabo P., Matsuo S., Probst V., Le Scouarnec S, Defaye P., Schlaepfer J., Rostock T., Lacroix D., Lamaison D., Lavergne T., Aizawa Y., Englund A., Anselme F., O'Neill M., Hocini M., Lim K.T., Knecht S., Veenhuyzen G.D., Bordachar P., Chauvin M., Jais P., Coureau G., Chene G., Klein G.J., Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358:2016–2023.
5. Haruta D., K. Matsuo, A. Tsuneto, et al., Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*, 2011. 123(25): p. 2931-7.
6. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949–953.
7. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H. et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

8. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
9. Nam G.B., Ko K.H., Kim J. et al., Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31(3): 330-9.
10. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(5): 489-95.
11. Rosso R., Adler A., Halkin A. et al., Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm*. 2011; 8(6): 923-9.
12. Rosso R., Kogan E., Belhassen B. et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am CollCardiol*. 2008; 52(15): 1231-8.
13. Sinner M.F., Reinhard W., Muller M. et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med*. 2010; 7(7): 1000314.
14. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J. et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2529-37.
15. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине (Пер. с англ.). М.: Гэотар-мед; 2003: 144.

### SUMMARY

#### EARLY REPOLARIZATION AS A RISK FACTOR OF ATRIAL FIBRILLATION

<sup>1</sup>Matoshvili Z., <sup>2</sup>Petriashvili Sh., <sup>1</sup>Archvadze A., <sup>1</sup>Azaladze I.

<sup>1</sup>Central University Clinic after N. Kipshidze, Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern is a common ECG pattern characterized by J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads. There are some opinions that early repolarization may be associated with some kind of arrhythmias (including life-threatening arrhythmias)

Aim of this study was to declare correlation between early repolarization and atrial fibrillation.

In this study participated patients (19-68 years old) with early repolarization and without exclusion criteria. Monitoring was made by helping 24h ambulatory ECG monitoring. Variables are expressed as mean ± SD, The

analysis was performed using Student's t test, statistical tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

We compared rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization to rate of atrial fibrillation in general population; The comparison of this two data shows that rate of atrial fibrillation in patients with early repolarization is significant higher than rate of atrial fibrillation in general population (7,3 fold higher; 14,6% Vs 2%).

So, early repolarization may be considered as independent risk factor of atrial fibrillation. This is principally new and very important information.

**Keywords:** early repolarization, atrial fibrillation, ambulatory 24 hours ECG monitoring.

## РЕЗЮМЕ

### РАННЯЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ – РИСК-ФАКТОР РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

<sup>1</sup>Матошвили З.Т., <sup>2</sup>Петриашвили Ш.Г.,  
<sup>1</sup>Арчвадзе А.Т., <sup>1</sup>Азаладзе И.Г.

<sup>1</sup>Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>департамент внутренней медицины №1, Грузия

Ранняя реполяризация является широко известным ЭКГ феноменом. Существует мнение, что ранняя реполяризация находится в определенной корреляции с развитием аритмий, в том числе жизненно опасных.

Целью исследования явилось изучение влияния ранней реполяризации на частоту развития фибрилляции предсердий.

Исследован 41 пациент с ранней реполяризацией в возрасте 19-68 лет. Исследование проводилось методом 24-часового Хольтеровского мониторирования. Оценка количественных показателей осуществлялась посредством вычисления средних значений и среднеквадратических отклонений. Достоверность разницы между группами определялась t-критерием Стьюдента. Разница считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

Установлено, что у 14,7% больных наблюдались эпизоды фибрилляции предсердий, что по сравнению с общей популяцией (2%) чаще в 7,3 раза.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что ранняя реполяризация может рассматриваться как независимый риск-фактор развития фибрилляции предсердий. Авторы статьи считают, что это принципиально новый и значимый результат в лечении фибрилляции предсердий.

## რეზიუმე

ნაადრევი რეპოლარიზაცია - წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარების რისკ-ფაქტორი

<sup>1</sup>ზ. მათოშვილი, <sup>2</sup>შ. პეტრიაშვილი, <sup>1</sup>ა. არჩვაძე, <sup>1</sup>ი. აზალაძე

<sup>1</sup>ნ. ყიფშიძის სახელობის ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №1, საქართველო

ნაადრევი რეპოლარიზაცია კარგად ცნობილი ეკგ-ფენომენია. არსებობს გარკვეული მოსაზრება, რომ ნაადრევი რეპოლარიზაცია შესაძლოა კორელირებდეს არითმიების (მათ შორის - სინკოცხლისათვის სახიფათო არითმიების) განვითარებასთან.

კვლევის მიზანი იყო ნაადრევი რეპოლარიზაციის როლის შეფასება წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარების სისშირეზე.

კვლევისთვის შერჩეულ იქნა 19-დან 68 წლის ასაკის 41 პაციენტი ნაადრევი რეპოლარიზაციით. გამოკვლევა ტარდებოდა ჰოლტერის 24-საათიანი მონიტორინგით. რაოდენობრივი მაჩვენებლების შეფასება ხდებოდა საშუალო კვადრატულ გადახრის გამოთვლის მეშვეობით, ჯგუფებს შორის განსხვავების სარწმუნოება დადგენილია სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, როდესაც  $p < 0.05$ .

კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ნაადრევი რეპოლარიზაციის მქონე პაციენტების 14,7%-ს აღენიშნა წინაგულთა ფიბრილაციის ეპიზოდი, რაც ზოგად პოპულაციასთან შედარებით (2%) 7,3-ჯერ მაღალი მონაცემია.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ნაადრევი რეპოლარიზაცია შეიძლება განხილული იქნას, როგორც წინაგულთა ფიბრილაციის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი.

## EVALUATION OF STATE OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT PROGRAM IN GEORGIA

Piralishvili G., Chavchanidze M., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N.

*Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia*

Opioid Substitution treatment (OST; agonist maintenance treatment; medication assisted therapy) with methadone or buprenorphine, combined with psychosocial assistance, was found to be the most effective in terms of reducing injection drug use and risk behavior, drug related mortality, criminal activity and retention in treatment [5,6,9]. Research has demonstrated that methadone maintenance treatment is beneficial to society, cost-effective, and pays for itself in basic economic terms. Expanded access to methadone maintenance has an incremental cost-effectiveness ratio of less than \$11,000 per Quality-Adjusted Life Year [1].

On the other hand, the effectiveness of OST is dependent on timely entry into treatment, adequate medication dosage, duration and continuity of treatment, and accompanying medical and psychosocial services.

However, many OST providers do not comply with treatment guidelines regarding main evaluation indicators. Barriers to effective implementation of OST programmes include the cost of providing the therapy (despite the ample evidence of cost-effectiveness); and the relative lack of local evidence for effectiveness in resource-poor settings as well as a lack of political will to act; the need to change relevant laws; and entrenched social and structural discrimination against injecting drug users [1,3].

It is important to conduct structured recording of the main treatment process and out-come indicators for the assessment of the substitution treatment programs along with the patients' individual medical records. It is very helpful for the future assessments of the treatment goals if they are collected routinely, in a systematic way.

More than 2000 patients receive OST treatment in Georgia nowadays. Evaluation of OST program had a fragmentary character [4,7] and covered different aspects of the program. Routine evaluation instrument development has been advisable.

Aims of the research were the evaluation of State OST program in Georgia and optimization of the routine measurement instrument.

**Material and methods.** Participants were recruited from 4 Tbilisi and 5 regional State Programs in May-October 2013. Routine measurement instrument- 2 structured self-questionnaires- has been developed for patients to evaluate both- treatment process (drug dose, treatment compliance

and satisfaction) with methadone and buprenorphine/naloxone (Addnok-N) and outcome (psychoactive substance use; HIV and Hepatitis C and B status; social and criminal activity; health status; HIV risk behavior; Adverse Events- AE, and treatment retention- length of treatment and continuity of treatment). One of these questionnaires was anonymous for sensitive questions such as illicit drug use, legal status, monthly income and treatment satisfaction. Questionnaires covered demographics also.

Statistical analysis was performed using SPSS 11.5.

**Results and their discussion:** 608 patients (7 females) were surveyed (512 - on Methadone, 96 - on buprenorphine/naloxone). 337 (1 female) patients completed an anonymous questionnaire. 95 of 608 (15.6%) changed the substitution drug because of adverse events and most of them-78 switched from methadone to buprenorphine/naloxone and think that buprenorphine/naloxone is more comfortable than methadone. Mean age was  $39.43 \pm 8.7$  (21-65 years).

The prevalence of HIV positive persons was lower in State OST program as compared with methadone program funded by the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM) which is free of charge- 10 (1,64%) vs. 49 (9.18%) in GFATM funded program by December 31, 2013. GFATM funded program was open before the State OST with a priority of the HIV-positive status. However, this program is limited and does not cover all in need of treatment.

448 (73,68%) respondents were HCV positive and 24 (3,95%)- HBV positive. Other demographics are shown in Table 1.

The average methadone dose was  $39.27 \pm 22.2$  mg (range - 3-135 mg) and buprenorphine/naloxone-  $7.4 \pm 3.6$  mg (range - 2-22 mg); these doses are less than recommended by international guidelines (60-120mg for methadone and 12-24 for buprenorphine/naloxone), that partly might be explained by the low doses of illegal opioids used by the patients before the treatment admission. For example, the average dose of buprenorphine (Subutex®) used by the patients outside of the treatment facilities is 1mg (1/8 of tablet). The average dose of buprenorphine/naloxone is more close to recommended doses as 8mg is considered as the minimal maintenance dose for buprenorphine. However, reasons of low doses might be a subject of future discussion.

Table 1. Demographics

No. of patients	608 (7 females)	
Age (mean, SD, range)	39.43±8.7 (21–65)	
Marital status (N; %)		
• Married	379	(62.3%)
• Divorced	102	(16.8%)
• Never married	118	(19.4%)
• Widower/widow	7	(1.2%)
Family/social status (N; %)		
• Lives with parents	147	(24.2%)
• Lives with family	393	(64.6%)
• Lives alone	64	(10.5%)
Education completed (N; %)		
• uncompleted secondary school	4	(0.7%)
• Training or technical education	9	(1.5%)
• secondary school	235	(38.7%)
• uncompleted higher education	35	(5.8%)
• higher education	320	(52.6%)
Current employment		
• Full time or part time, (N; %)	165	(27.1%)
• Not employed	410	(67.4%)
• No answer	33	(5.4%)
• Monthly income (GEL <sup>1</sup> ); mean; SD; range	394,26± 534 (0-5000 GEL)	
• net income from employment; mean; SD; range	254,66±465.8 GEL (0-2600 GEL)	
Legal status (N=337)		
• Convicted for any crime, lifetime	152 (45%)	
• Convicted for drug-related crime, lifetime	132 (39.2%; 86.8% out of 152)	
• Currently on probation or parole	51 (15.2%)	
Chronic medical problems reported		
• HIV/AIDS	10 (1.64%)	
• Hepatitis B	24 (3.95%)	
• Hepatitis C	448 (73.68%)	
• Tuberculosis	16 (2.6%)	
• Other psychotic disorders	10 (1.64%)	
• Diabetes	8 (1.3%)	
• Others <sup>2</sup>	60 (9.9%)	

<sup>1</sup>1\$=1.75 GEL

<sup>2</sup>Gastrointestinal, cardiovascular, hepatorenal and skin diseases, epilepsy and other neurologic disorders, cancer, and etc.

64 (40%) of employed began working while in program; 365 (60%) have been in treatment for less than 1 year, and 146 (24%) - for 1-3 years vs. 258 (51%) out of 506 patients surveyed in 2011. 494 (81.2%) reported improvement of social status and 508 (83.5%) - of health status. 305 (90.5%) out of 337 reported no- and 30 (8.9%) - reduction of criminal activity. 467 (76.81%) patients attended individual and 200 (32.9%) - group psychotherapy sessions with various frequencies. The common Adverse Events reported were: sleep disturbances - 48.84%; weakness - 50.82%; mood disturbances - 42.44%; heaviness - 36.35%; and constipation - 28%.

Alcohol was the most frequently used psychoactive substance reported. 257 (46%) out of 558 who answered the question reported using of alcohol in past 30 days; the daily use of bear was reported by 2 patients among them;

and daily use of spirit by one. 51 persons reported that the average single dose of alcohol was more than 1 liter of vine or bear; and 22 persons received more than 0.4 liter spirit per day; 77 respondents felt they needed to cut down on their drinking; 13 received the lifetime treatment because of alcohol consumption.

Less than 5% reported using of other drugs past 30 days: 16 patients reported using of opioids; 29-sedative/hypnotics; 8-marijuana and 1-ATS past 30 days. Self-reports were not strengthened by urine testing. However, our findings are similar to other surveys from Georgia [4,7,8] and close to the urine testing database results of the Center for Mental Health and Prevention of Addiction in Tbilisi. According to the unscheduled urine testing on October 2012, 21 of the 566 urine samples (3.7%) were positive for opioids, 49 (8.66%) for THC, 100 (17.7%) for BZD, and 50 (8.83%)

Table 2. Patient satisfaction

Patient satisfaction	Yes	Partly	No
satisfied with the substitution drug	260	54	9
dose is comfortable	249	65	12
informed about their treatment by the treatment staff	305	14	3
informed about OST drug AEs	292	20	11
informed about the interactions of substitution drug and other medications including psychoactive substances	301	8	8
the program has a positive impact on his/her life	274	52	2
the program succeeded his/her expectations	247	79	2
the program takes into account the patient's needs	277	40	4
satisfied with the relations of OST staff	313	9	-

for barbiturates; among these, 28 (4.95%) were positive for more than one drug [2].

The mean opioid craving score was 34.64 (SD=34.29; range 0-100) by Visual Analogue Scale (scale range-0-100) in past 30 days.

55 (16.32%) respondents out of 337 who completed anonymous questionnaire reported drug injection and 11(3.26%) - sharing of any injection equipment past 6 months.

69 respondents thought that participation in OST program is stigmatized by society; and 110 persons planned to leave the program in the near future.

Patient satisfaction results are shown in Table 2.

State OST program is effective in Georgia in terms of reduction of illegal drug use, injection risk behavior and criminal activity, and on the other hand- improving of social activity and general health. Treatment retention is less as compared with 2011 survey.

## REFERENCES

1. Barnett PG, Hui SS. The cost-effectiveness of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med.* 2000; 67(5-6):365-74.
2. Center for Mental Health and Prevention of Addiction. *Unscheduled urine drug testing results; 2012; Tbilisi; Unpublished report.*
3. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Lui Z, Taylor RJ, et al., et al. Methadone and buprenorphine for management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-171.
4. Gambashidze N., Sikharulidze Z., Piralishvili G., Gvakharia N. Evaluation of Pilot Methadone Maintenance Therapy in Georgia (Caucasus). *Georgian Medical News* 2008; 7-8(160-161): 25-30.
5. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev;* 2011; 8.

6. Lawrinson P, Ali R, Buavirat A, Chiamwongpaet S, Dvoryak S, Habrat B, et al., et al. Key findings from the WHO collaborative study on substitution therapy for opioid dependence and HIV/AIDS. *Addiction* 2008; 103: 1484-92

7. Piralishvili G., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N., Chavchanidze M. Needs assessment and treatment compliance at State Opioid Substitution treatment (OST) Programmes in Georgia. *Georgian Medical News* 2013; 1(214): 28-32.

8. Otiashvili, D., Piralishvili, G., Sikharulidze, Z., Kamkamidze, G., Poole, S., and Woody, G.E. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior- Outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.201306.024>

9. World Health Organization; Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence; 2009.

## SUMMARY

### EVALUATION OF STATE OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT PROGRAM IN GEORGIA

**Piralishvili G., Chavchanidze M., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N.**

*Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia*

Aims - Evaluation of State Opioid Substitution Treatment OST (methadone and buprenorphine/naloxone- Addnok-N) program in Georgia and optimization of the routine measurement instrument.

Patients were recruited from 4 Tbilisi and 5 regional State Programs in May-October 2013. 2 structured self-questionnaires (one - anonymous for sensitive questions) were developed for patients to assess demographics, retention in treatment, mean drug dose, HIV and Hepatitis C and B

status, illicit drug and alcohol use, social activities, crime involvement, health status, HIV risk behavior, treatment compliance and satisfaction. 608 patients (7 females) were surveyed (512 - on Methadone, 96 - on buprenorphine/naloxone). 337 (1 female) patients completed an anonymous questionnaire. Mean age -  $39.43 \pm 8.7$  (21-65 years). 10 (1.64%) respondents were HIV positive; 448 (73.68%) - HCV+ and 24 (3.95%) - HBV+; average methadone dose -  $39.27 \pm 22.2$  mg; buprenorphine/naloxone -  $7.4 \pm 3.6$  mg; 64 (40%) of employed began working while in program; 365 (60%) have been in treatment for less than 1 year, and 146 (24%) - for 1-3 years vs. 258 (51%) out of 506 patients surveyed in 2011. 494 (81.2%) reported improvement of social status and 508 (83.5%) - of health status. 305 (90.5%) out of 337 reported no- and 30 (8.9%) - reduction of criminal activity. 467 (76.81%) patients attended individual and 200 (32.9%)-group psychotherapy sessions with various frequencies. The common adverse events: sleep disturbances - 48.84%; weakness - 50.82%; mood disturbances - 42.44%, and heaviness - 36.35%. 257 (46%) reported using of alcohol; 16 - opioids; 29 - sedative/hypnotics; 8 - marijuana and 1 - ATS past 30 days; 55 - drug injection and 11 - sharing of any injection equipment past 6 months. State OST program is effective in Georgia in terms of reduction of illegal drug use, injection risk behavior and criminal activity, and on the other hand - improving of social activity and general health. Treatment retention is less as compared with 2011 survey.

**Keywords:** Opioid Substitution Treatment; methadone; buprenorphine/naloxone.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ ГРУЗИИ ПО ОПИОИДНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**Пиралишвили Г.Т., Чавчанидзе М.В.,  
Гамкрелидзе И.А., Николаишвили Н.В.**

*Центр психического здоровья и профилактики наркомании; Тбилиси, Грузия*

Цель исследования - оценка эффективности государственной программы опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) метадонном и бупренорфин/наллоксоном - Эднок-Н в Грузии и оптимизация рутинного инструмента оценки.

В мае-октябре 2013 года опрошено 608 пациентов (из них 7 женщин), участников 4 Тбилисских и 5 Региональных государственных программ заместительной терапии. Разработаны 2 структурированных опросника (один - анонимный для сенситивных вопросов, таких как статус ВИЧ и гепатитов С и В, употребление незаконных наркотиков и алкоголя, участие в крими-

нальных действиях, поведение риска ВИЧ) с целью установления демографических данных, показателей продолжительности лечения, средней дозы препарата, социальной активности и состояния здоровья, качества соблюдения лечения и удовлетворенности пациентов качеством услуг.

512 из 608 пациентов принимали метадон, 96 - бупренорфин/наллоксон. 337 (1 женщина) пациентов полностью заполнили анонимный опросник. Возраст опрошенных варьировал в пределах 21-65 лет (средний возраст -  $39,43 \pm 8,7$ ). 10 респондентов (1,64%) были ВИЧ-положительными; 448 (73,68%) - вирус положительными на гепатит С и 24 (3,95%) - на гепатит В; средняя доза метадона -  $39,27 \pm 22,2$  мг; бупренорфин/наллоксона -  $7,4 \pm 3,6$  мг; 64 (40%) респондента начали работать во время ОЗТ; 365 (60%) на лечении находились меньше 1 года, и 146 (24%) - в течение 1-3 лет в отличие от 258 (51%) из 506 пациентов, опрошенных в 2011 году.

494 (81,2%) сообщили об улучшении социального положения и 508 (83,5%) - состояния здоровья. 305 (90,5%) из 337 сообщили о неучастии - и 30 (8,9%) - сокращении преступной деятельности. 467 (76,81%) пациентов посещали индивидуальные и 200 (32,9%) - групповые сеансы психотерапии с различной частотой. Основные побочные явления: нарушения сна - 48,84%; слабость - 50,82%; ухудшение настроения - 42,44% и ощущение тяжести - 36,35%. 257 (46%) сообщили об использовании алкоголя; 16 - опиатов; 29 - седативных и снотворных средств; 8 - марихуаны и 1 - стимуляторов за прошедшие 30 дней. 55 опрошенных сделали инъекцию и 11 - разделили оборудование для инъекции с другими в течение последних 6 месяцев.

Государственная программа ОЗТ в Грузии эффективна с точки зрения сокращения использования нелегальных наркотиков, понижения риска инъекций и криминальной деятельности, а также улучшения социальной активности и общего состояния здоровья. Однако, следует отметить, что показатель участия в лечении в течение 1-3 лет меньше по сравнению с обзором 2011 года.

## რეზიუმე

სახელმწიფო ოპიოიდური ჩანაცვლებითი პროგრამების შედეგების შეფასება საქართველოში

გ. ფირალიშვილი, მ. ჭავჭავანიძე, ი. გამყრელიძე,  
ნ. ნიკოლაიშვილი

ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი - მეთადონითა და ბუპრენორფინ/ნალოქსონით (Addnok-N) ჩანაცვლებითი თერაპიის სახელმწიფო პროგრამის შედეგების შეფასება

საქართველოში და რუტინული შეფასების ინსტრუმენტის ოპტიმიზაცია.

პაციენტების რეკრუტირება მოხდა ჩანაცვლებითი თერაპიის სახელმწიფო პროგრამის განყოფილებებიდან (4 თბილისის, 5 რეგიონული) 2013 წლის მაის-ოქტომბერში. შემუშავდა 2 სტრუქტურირებული თვითშეფასების ინსტრუმენტი (ერთი ანონიმური - სენსიტიური შეკითხვებისთვის, როგორცაა აივ და ინფექციური B და C ჰეპატიტების სტატუსი, არალეგალური ნარკოტიკების და ალკოჰოლის მოხმარება, კრიმინალური აქტივობა, აივ-სარისკო ქცევა), რომლითაც მოხდა დემოგრაფიული მონაცემების, მკურნალობაში რეტენციის, ჩანაცვლებითი პრეპარატის საშუალო დოზის, მკურნალობის შესაბამისობის და კმაყოფილების, სოციალური აქტივობის, ჯანმრთელობის მდგომარეობის და ზემოაღნიშნული მონაცემების შეფასება.

გამოკითხვაში მონაწილეობდა 608 პაციენტი (7 ქალი; 512 – მეთადონის პროგრამიდან, 96 – ბუპრენორფინ/ნალოქსონის). 337-მა რესპოდენტმა (1 - ქალი), საშუალო ასაკი -  $39.43 \pm 8.7$  წელი შეავსო ანონიმური კითხვარი. 10 (1.64%) პაციენტი იყო აივ-დადებითი; 448 (73.68%) - დადებითი C ჰეპატიტ-ზე და 24 (3.95%) - B ჰეპატიტზე; მეთადონის საშუალო დღიური დოზა შეადგენდა  $39.27 \pm 22.2$  მგ-ს, ბუპრენორფინ/ნალოქსონისა -  $7.4 \pm 3.6$  მგ-ს. 64 პაციენტმა (დასაქმებულთა 40%) მუშაობა დაიწყო პროგრამაში ყოფნის პერიოდში. 365 (60%) რესპოდენტის მკურნალობაში დაყოვნება შეადგენდა 1 წელზე ნაკლებს, ხოლო 146 (24%) - 1-3 წელს

(შედარებისთვის, 2011 წელს 1-3-წელი დაყოვნება იყო 51% - 258 პაციენტი 506 გამოკითხულიდან).

494 (81.2%) რესპოდენტმა აღნიშნა სოციალური სტატუსის, 508 (83.5%) - ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესება პროგრამაში ყოფნის პერიოდში. 305 (90.5%) რესპოდენტმა 337-იდან მიუთითა, რომ პროგრამაში ყოფნის პერიოდში კრიმინალური ქმედება არ ჩაუდენია, ხოლო 30 (8.9%) - შეამცირა. 467 (76.81%) პაციენტმა აღნიშნა, რომ ესწრება ინდივიდუალურ ფსიქოთერაპიულ სესიებს გარკვეული სიხშირით, ხოლო 200 (32.9%) - ჯგუფურ სესიებს. ძირითადი გვერდითი მოვლენები: ძილის დარღვევა - 48.64%; სისუსტე - 50.82%; გუნებ-განწყობის ცვლილება - 42.44%; სიმძიმის შეგრძნება - 36.35%. 257 (46%) რესპოდენტმა აღნიშნულ პერიოდში მოიხმარა ალკოჰოლი, 16-მა - ოპიოიდები, 29 - სედატიური და საძილე პრეპარატები, 8 პაციენტმა - მარისუანა და 1-მა - სტიმულატორები ბოლო 30 დღის მანძილზე. 55-მა რესპოდენტმა გაიკეთა ინექცია და 11-მა გაიზიარა საინექციო ინსტრუმენტები ბოლო 6 თვის მანძილზე.

საქართველოში ჩანაცვლებითი თერაპიის სახელმწიფო პროგრამა შეიძლება შეფასდეს ეფექტურად ნარკოტიკული და ფსიქოტროპული ნივთიერებების მოხმარების, ინექციური სარისკო ქცევების და კრიმინალური აქტივობის შემცირების და, მეორე მხრივ, ჯანმრთელობისა და სოციალური მდგომარეობის გაუმჯობესების თვალსაზრისით. მკურნალობაში დაყოვნება ნაკლებია, 2011 წლის კვლევასთან შედარებით (24% შედარებით 51%).

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ PPAR- $\gamma$ 2 НА ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Крючко Т.А., Кайдашев И.П., Пилипенко О.А., Остапенко В.П., Коленко И.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра педиатрии №2, Полтава; НИИ Генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Согласно данным последних исследований появляется все больше доказательств того, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из

наиболее частых патологий печени в детском и подростковом возрасте [1,8]. Существенным повышением риска возникновения НАЖБП у детей по сей день

является устойчивый рост частоты метаболического синдрома (МС), которая увеличилась за последние 60 лет в 1,5 раза, а наличие избыточной массы тела у детей в экономически развитых странах достигает 14% [14,15]. Ассоциативная связь НАЖБП с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией дает основание рассматривать ее, как печеночную манифестацию МС. Существуют данные [6], что НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний под влиянием гиперинсулинемии у пациентов с МС. Патогенез НАЖБП до конца не изучен. В течение последнего десятилетия возрос интерес к изучению молекулярно-генетических механизмов развития мультифакториальных патологий, к которым относятся и метаболический синдром. Внимание ученых привлекает изучение функций рецепторов, которые активируют пролиферацию пероксисом (PPAR), и их роль в развитии современной неинфекционной патологии, сочетанной прежде всего с развитием МС и заболеваний, ассоциированных с ним - артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет типа 2 (СД 2т). PPAR - активированные лигандами ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) семейства гормональных рецепторов, одни из важнейших регуляторов метаболизма жиров и углеводов, холестерина и желчных кислот, процессов воспаления, регенерации и дифференциации клеток печени [7,2].

Изучение роли PPAR в регуляции широкого спектра клеточных функций выявило наличие взаимосвязи между метаболическими процессами, протекающими в печени и жировой ткани, за счет которых организм осуществляет метаболический адаптационный ответ на внешние сигналы. Таким образом, PPAR можно рассматривать в качестве «сенсоров» метаболических потребностей организма, координирующих процессы поддержания энергетического баланса. Активность PPAR регулируется продуктами метаболизма липидов и другими природными и синтетическими активаторами. Известно, что изменение их активности тесно связано с развитием метаболических заболеваний печени. Почти все изоформы PPAR (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$  и PPAR- $\gamma$ ) представлены в печени. Основное место действия PPAR $\gamma$  - жировая ткань и макрофаги. Ген PPAR $\gamma$  локализован в локусе 3p25, он имеет четыре транскрипта, отличающиеся пятью различными конечными экзонами: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3 и PPAR $\gamma$ 4. Известно, что ген, кодирующий PPAR $\gamma$  имеет ряд полиморфных вариантов, определяющих функциональную активность белков PPAR- $\gamma$ . Изменение их активности вследствие естественного полиморфизма и внешних факторов имеет прямое отношение к развитию и прогрессированию ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [11,13]. На сегодняшний день известны несколько генетических вариантов PPAR $\gamma$ , из них весьма распространенным в европейской популяции

является Pro12Ala полиморфизм, который ведет к замене пролина на аланин в 12 положении боковой цепи этого рецептора. Преобладание вариаций Ala аллеля колеблется от 4% - у азиатского до 20-26% - у европейского населения, частота гомозигот, носителей генотипа GG (что соответствует Ala/Ala) достигает 2% [4]. Согласно данным различных исследований [10,12], замена 12Ala имеет протективный характер в отношении развития инсулинорезистентности. Первые сведения об ассоциации полиморфизма с чувствительностью к инсулину получены у японцев, у которых частота Ala аллеля при нормальной толерантности к углеводам была 9,3%, а при наличии сахарного диабета 2 типа (СД 2т) - лишь 2,2%. Изучая влияние полиморфизма гена PPAR $\gamma$ 2 на развитие артериальной гипертензии Semple R.K и соавт. [16] выявили, что полиморфизм Pro12Ala связан с более низким уровнем ДАД у больных СД 2 т, однако эти изменения не касаются женщин, у которых ни одной ассоциации не обнаружено. Российские ученые выявили взаимосвязь между аллелем Pro и повышением уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR [9]. Исследования, проведенные в Украине в рамках выполнения Программы профилактики и лечения артериальной гипертензии, выявили, что распространенность аллеля 12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 среди пациентов с диагностированным метаболическим синдромом во взрослой популяции достоверно ниже, чем у здоровых лиц [3]. Отсутствие подобных исследований в детской популяции диктуют необходимость изучения распространенности полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$  у пациентов с диагностированной НАЖБП и выявления его ассоциативных связей с основными компонентами метаболического синдрома у детей.

Целью исследования явилось изучение влияния однонуклеотидного полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 на фенотипические проявления, показатели углеводного и липидного обменов, уровень артериального давления и провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения Областной детской больницы и эндокринологического отделения ДГКБ г. Полтава. Под наблюдением находилось 67 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, у которых диагностировано ожирение согласно международным рекомендациям и действующему протоколу диагностики и лечения эндокринных заболеваний у детей. Диагноз НАЖБП формулировали по классификации МКБ -10 (K.76.0 - жировая дегенерация печени). Пациенты были разделены на три группы. В первую группу (n=34) вошли пациенты, у которых на фоне выраженного ожирения была диагностирована неалко-

гольная жировая болезнь печени, вторую группу (n=33) составили пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением без нарушений функций печени. Для проведения генетического скрининга, в качестве контроля, взята группа практически здоровых лиц (n=46) с базы биологических образцов Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики (НИИ ГИ-ОРПФ) ВГУЗУ «УМСА».

Диагноз НАЖБП верифицировали посредством данных УЗ обследования печени и изменений в биохимическом анализе крови. С целью скрининга для исключения поражений вирусной и аутоиммунной этиологии все пациенты были обследованы на HBs-Ag и анти-HCV, определяли антинуклеарные (ANA) и антимитохондриальные антитела, уровень  $\alpha$ -трипсина и церулоплазмина, как маркеров обменных нарушений печени. Всем детям было проведено комплексное обследование, включающее в себя сбор анамнестических данных, антропометрию и общеклинические анализы. Избыточная масса тела/ожирение рассчитывалась по проценту избыточной массы от нужной, с использованием перцентильных таблиц, согласно возрасту и полу. Абдоминально-висцеральный тип ожирения определяли посредством соотношения объема талии к бедрам (ОТ/ОБ). Для выявления нарушений углеводного обмена пациентам определяли концентрацию глюкозы крови натощак (ГКН), проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли иммунохимическим методом с использованием тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария). Рассчитывали индекс НОМА-IR, который является критерием инсулинорезистентности по формуле:

$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕД/мл)} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ ,  
за нормативные значения принимали показатель  $\text{НОМА-IR} < 3,3$ .

Показатели липидного спектра крови - общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли ферментативно-колориметрическим методом с применением тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария). Интегральный показатель - коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:  $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ .

Геномную ДНК выделяли с помощью комплекта для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови (ЛигТех, Россия). Амплификацию полиморфного участка PPAR $\gamma$ 2 гена проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Концентрацию ФНО- $\alpha$  (пг/мл) определяли методом иммунофер-

ментного анализа с использованием набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» по стандартной методике, (уровень нормальных значений ФНО- $\alpha$  - до 6 пг/мл).

Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США) и электронных таблиц MS Excel. Посредством критерия  $\chi^2$  проверяли распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам на соответствие равновесию Харди - Вайнберга. Сравнение частот генотипов между исследуемыми группами проводили с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Для оценки достоверности различий между группами использовали точный двусторонний критерий Фишера для малых групп. Для сравнения частот вариантов в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ ; при  $0,05 \leq p \leq 0,1$  отмечали тенденцию к различию.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полового состава обследуемых детей и подростков выявил, что подавляющее большинство пациентов с диагностированной НАЖБП составляли девочки (65%), в то время, как половой состав группы детей с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) имел практически равномерное распределение. Средний возраст всех пациентов не имел достоверной разницы и составил, в среднем, 12 лет (в диапазоне 7-17 лет).

Первым этапом нашего исследования стало определение частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 в группе популяционного контроля, а также у пациентов с диагностированной НАЖБП и ЭКО. При проведении внутрigrуппового анализа распределения частот генотипов и аллелей гена PPAR $\gamma$ 2 установлено, что в группах популяционного контроля и больных НАЖБП не наблюдалось достоверных отклонений от равновесия Харди - Вайнберга ( $\chi^2=0,001$  при  $df=2$ ,  $p=0,999$  и  $\chi^2=0,116$  при  $df=2$ ,  $p=0,944$ , соответственно), что также подтверждается и коэффициентом инбридинга, который приближается к нулю (0,01 и -0,06, соответственно) и свидетельствует о равновесии генетической структуры данной популяции. В группе пациентов с ЭКО были выявлены различия между частотой наблюдавшихся генотипов и ожидаемой частотой генотипов ( $\chi^2=3,545$  при  $df=2$ ,  $p=0,170$ ). Такое распределение генотипов не соответствует теоретически ожидаемому согласно закону Харди - Вайнберга, соответственно, в данной группе снижена гетерозиготность (коэффициентом инбридинга - 0,33).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 у обследуемых детей

Показатели	Популяцион- ный контроль (n=46)	Дети и подростки с НАЖБП (n=34)	Дети и подростки с ЭКО (n=33)	$\chi^2$ Пирсона, df=1	p	ОШ (95% ДИ)
Pro/Pro	63,0 (29)	88,2 (30)	69,7 (23)			
Носители аллеля Ala (генотипы Pro/Ala и Ala/Ala)	37,0 (17)	11,8 (4)	30,3 (10)	5,17* 0,14** 2,45***	0,023* 0,708** 0,117***	4,40 (1,32-14,64)* 1,35 (0,52-3,50)** 3,26 (0,91-11,73)***
Pro	79,3 (73)	94,1 (64)	80,3 (53)	5,78* 0,00** 4,59***	0,016* 0,957** 0,032***	4,16 (1,35-12,88)* 1,06 (0,48-2,34)** 3,92 (1,21-12,75)***
Ala	20,7 (19)	5,9 (4)	19,7 (13)			

\* - уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$  при сравнении групп популяционного контроля и пациентов с НАЖБП; \*\* - уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$  при сравнении групп популяционного контроля и детей и подростков с ЭКО; \*\*\* - уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$  при сравнении групп пациентов с НАЖБП и детей и подростков с ЭКО

При исследовании полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 в группе популяционного контроля преобладала частота «дикого типа» генотипа Pro/Pro, которая составила 63,0%, носители минорного аллеля Ala (гетерозиготный генотип Pro/Ala и гомозиготный генотип Ala/Ala) составляли 37,0%. У больных ожирением частота генотипа Pro/Pro наблюдалась на уровне 69,7%, тогда как частота носителей аллеля 12Ala составляла 30,3%. Среди пациентов с диагностированной НАЖБП отмечалась наибольшая частота «дикого типа» гена PPAR $\gamma$ 2 (Pro/Pro - 88,2%), которая практически в 7 раз превышала количество носителей аллеля 12Ala - 11,8%. Таким образом, в результате проведенного анализа частот генотипов разница на уровне статистической достоверности выявлена только между группами популяционного контроля и больных НАЖБП ( $\chi^2=5,17$ ,  $p=0,023$ ) (таблица 1). При сравнении частот аллелей между исследуемыми группами также установлено, что аллель 12Ala достоверно чаще встречался в группе популяционного контроля и в группе детей и подростков с ЭКО по сравнению с пациентами, у которых была диагностирована НАЖБП ( $\chi^2=5,78$ ,  $p=0,016$  и  $\chi^2=4,59$ ,  $p=0,032$ , соответственно).

Для определения возможных ассоциативных связей полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 с основными компонентами МС было проведено сравнение всех обследованных пациентов с гетеро- и гомозиготным генотипом по «минорному» аллелю 12Ala (14 пациентов с генотипом Pro/Ala и Ala/Ala - первая группа) и лиц с гомозиготным генотипом по «дикому» аллелю 12Pro (53 пациента - вторая группа). Данные представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ основных антропометрических показателей обследованных детей показал, что носители аллеля 12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 характеризуются более высоким ИМТ по сравнению с гомозиготами

носителями Pro/Pro генотипа на уровне статистически достоверной разницы ( $p=0,001$ ). Полученные данные не противоречат исследованиям других авторов [11,13,16] и доказывают, что изменения активности транскрипции PPAR $\gamma$ 2 имеют выраженное влияние на дифференцировку адипоцитов и накопления жировой ткани. Показатели отношения объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) в нашем исследовании не выявили достоверной разницы ( $p=0,922$ ) и были повышены у большинства обследованных детей и подростков.

Исследуя состояние углеводного обмена, достоверной разницы между уровнем гликемии натощак у пациентов в зависимости от генотипа PPAR $\gamma$ 2 ( $p>0,05$ ) не обнаружено, однако отмечена ассоциация генотипов Pro/Ala и Ala/Ala с более низким базальным уровнем ИРИ у обследованных пациентов ( $\chi^2=6,44$ ,  $p=0,01$ ). Носители аллеля 12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 характеризовались также достоверно более низким индексом НОМА, который отражает состояние инсулинорезистентности ( $\chi^2=10,52$ ,  $p=0,001$ ). Полученные данные совпадают с результатами других исследователей, которые указывают на ассоциацию аллеля 12Ala с меньшей частотой развития СД 2т у лиц европеоидной расы [12,16,5].

Межгрупповое сравнение основных показателей липидограммы у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 выявило, что наличие аллеля 12Ala ассоциировано с меньшей частотой повышения уровня ТГ ( $p<0,05$ ), ХС ЛПНП ( $p<0,01$ ) и достоверно более низким КА ( $p<0,01$ ) (таблица 2). Таким образом, пациенты с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR $\gamma$ 2, которые имеют избыточный вес и ожирение, характеризуются менее выраженными атерогенными изменениями липидного спектра крови.

Таблица 2. Анализ антропометрических и биохимических показателей обследованных детей и подростков в зависимости от генотипа PPAR $\gamma$ 2

Признак	Наличие признака	Pro/Pro (n=53)	Pro/Ala и Ala/Ala (n=14)	p*
ИМТ>30кг/м2	да	17	12	$\chi^2 = 10,8$ <b>p= 0,001</b>
	нет	36	2	
ОТ/ОБ >0,9	да	32	8	$\chi^2 = 0,01$ p= 0,922
	нет	25	7	
САД $\geq$ 95 перцентили	да	32	3	$\chi^2 = 5,26$ <b>p=0,022</b>
	нет	21	11	
ДАД $\geq$ 95 перцентили	да	8	1	$\chi^2 = 0,11$ p=0,737
	нет	45	13	
Глюкоза натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л	да	6	1	$\chi^2 = 0,00$ p=0,971
	нет	47	13	
ИРИ >18 мкЕД/мл	да	26	1	$\chi^2 = 6,44$ <b>p=0,01</b>
	нет	27	13	
НОМА- <sub>IR</sub> >3,3	да	32	1	$\chi^2 = 10,52$ <b>p=0,001</b>
	нет	21	13	
ОХС $\geq$ 5,2 ммоль/л	да	11	2	$\chi^2 = 0,3$ p=0,72
	нет	42	12	
ТГ >1,3 ммоль/л	да	26	2	$\chi^2 = 4,17$ <b>p=0,041</b>
	нет	27	12	
ХС ЛПВП $\leq$ 0,9, ммоль/л	да	15	2	$\chi^2 = 1,15$ p=0,49
	нет	38	12	
ФНО- $\alpha$ > 6, пг/мл	да	32	3	$\chi^2 = 6,73$ <b>p=0,014</b>
	нет	21	11	

p\* - уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$

Проводя мониторинг АД, с целью выявления артериальной гипертензии, как одного из основных компонентов МС у детей, обнаружено, что носители аллеля 12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 имели достоверно более низкую частоту повышения уровня систолического АД по сравнению с пациентами с «диким» генотипом Pro12Pro ( $\chi^2=5,26$ , p=0,022).

Известно, что вторая изоформа PPAR $\gamma$ 2 является специфической для жировой ткани, в которой она регулирует адипогенез и способствует метаболизму липидов и углеводов. Кроме того, жировая ткань является значимым производителем провоспалительных цитокинов, хотя их продукция также регулируется рядом интерлейкинов [17]. Согласно результатам нашего исследования, пациенты с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 имели достоверно более низкий уровень цитокина ФНО- $\alpha$  ( $\chi^2=6,73$ , p=0,014), что по всей вероятности, свидетельствует об ассоциации наличия аллеля 12Ala с более выраженным противовоспалительным действием PPAR $\gamma$ 2.

#### Выводы

При исследовании полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 выявлено, что у детей и подростков с НАЖБП

отмечаются высокий процент частоты генотипа Pro/Pro (88,2%) и значительно меньшая распространенность частоты носителей аллеля 12Ala (11,8%). Установлена разница частот генотипов PPAR $\gamma$ 2 на уровне статистической достоверности между группами популяционного контроля и больных НАЖБП (p=0,023). Наличие 12Ala аллеля гена PPAR $\gamma$ 2 ассоциировано с более низкой концентрацией базального уровня ИРИ и меньшими проявлениями инсулинорезистентности у детей и подростков с диагностированной НАЖБП и ожирением. Кроме того, носители Pro12Ala и Ala12Ala генотипов PPAR $\gamma$ 2 характеризуются низким уровнем систолического АД, провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и имеют меньшие атерогенные изменения в липидном спектре крови по сравнению с пациентами с генотипом Pro12Pro.

Таким образом, изучение молекулярно-генетических аспектов формирования патологии позволяет предполагать, что полиморфизм генов регуляторных белков, к которым относятся PPAR $\gamma$ 2, имеет важное значение в образовании кластера МС. Наличие полиморфного аллеля 12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением является одним из протективных факторов развития МС и ассоциирован-

ных с ним заболеваний, в частности, неалкогольной жировой болезни печени.

Выявленные изменения позволяют рекомендовать проведение генетического скрининга для определения Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR $\gamma$ 2 у детей и подростков с ожирением с целью определения степени риска развития метаболических нарушений и своевременного проведения профилактических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Жировой гепатоз у детей: дефиниция и диагноз. Современная педиатрия 2010; 5 (33): 107-109.
2. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. РЖГГК 2010; 20 (3): 4-8.
3. Кайдашев И.П., Ждан В.М., Расин М.С., Савченко Л.Г. и др. Молекулярно-биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин-ангиотензивной системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом. Украинский кардиологический журнал 2010; 1: 65-75.
4. Клименко Н.Н. Влияние Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR $\gamma$ 2 на уровень адипоцитоклинов, клинические и фенотипические проявления у пациентов с метаболическим синдромом. Укр. терапевт. Журнал 2010; 4: 25-33.
5. Лавренко А.В., Шлыкова О.А., Куценко Л.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR $\gamma$ 2. Терапевтический архив. Кардиология. 2012; 84 (9): 35-40.
6. Майданник В.Г., Хайтович М.В. Артериальная гипертензия у детей: диагностика и лечение. Внутренняя медицина 2008; 3: 13-20.
7. Расин М.С. Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в патологии печени. Сучасна гастроентерологія 2013; 3(71): 122-127.
8. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра. Лікуючий лікар 2010; 1: 29-36.
9. Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodizev D.S. et al. The PPAR gamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycemic and type 2 diabetic subjects. Diab Vasc Dis Res 2010; 7(1): 56-62.
10. Florez J.C., Jablonski K.A., Sun M.W. Effect of the type 2 diabetes is associated PPAR gamma 2 P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. J. Clin. Endocr. 2007; 92(4): 1502-1509.
11. Gema Medina-Gomez, Sarah L. Gray, Laxman Yetukuri, Kenju Shimomura et al. PPAR gamma 2 Prevents Lipotoxicity by Controlling Adipose Tissue Expandability and Peripheral Lipid Metabolism. PLoS Genet. 2007; 3(4): 64-68.

12. Huguenin G. V., Rosa G. The Ala allele in the PPAR gamma 2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in Caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects. Br J Nutr 2010; 104(4): 488-497.

13. Milewicz A., Tworowska-Bardzinska U., Dunajska K. et al. Relationship of PPAR gamma 2 polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal polish women. Exp Clin. Endocrinol. Diabetes 2009; 117(10): 628-632.

14. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome. Curr Opin.Gastroenterol 2007; 23: 193-198.

15. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 913-924.

16. Semple R.K., VChatterjee V.K., O'Rahilly S. PPAR $\gamma$  and human metabolic disease. J. Clin. Invest. 2006; 116: 581-589.

17. Zeyda M., Farmer D., Todorik J. et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. Int. J Obes (Lond) 2007; 31(9): 1420-1228.

## SUMMARY

### EFFECT OF GENE POLYMORPHISM OF PPAR- $\gamma$ 2 REGULATORY PROTEINS ON THE METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY

**Kryuchko T., Kaidashev I., Pilipenko O., Ostapenko V., Kolenko I.**

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Department of Pediatrics № 2, Poltava; Research Institute for Genetic and Immunologic Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

The aim of this study was to investigate the influence of single nucleotide polymorphism Pro12Ala of PPAR $\gamma$ 2 gene in phenotypical manifestations, carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure (BP) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in children with exogenous constitutional obesity (ECO) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

67 children aged from 7 to 17 years were examined; among them 34 patients were diagnosed with NAFLD and 33 children with ECO. The algorithm of examination included assessment of anthropometric parameters, blood lipid profile, glucose indicators and immunoreactive insulin (IRI) on an empty stomach, the calculation of the HOMA-IR index, genetic methods of examination.

The study of Pro12Ala polymorphism of PPAR $\gamma$ 2 gene showed that patients with NAFLD demonstrated the highest percentage in the frequency of the “wild genotype” Pro/Pro (88,2%) and significantly lower prevalence rate in frequency of allele Ala (11,8%). The presence of the polymorphic allele Ala was associated with lower levels of IRI, HOMA-IR index, a significant reduction of virtually all components of lipid metabolism, systolic blood pressure and pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ . Children with genotype X/Ala have greater body weight and higher BMI as compared with homozygous carriers of Pro allele.

The detected changes allow us to recommend the use of genetic screening to identify single nucleotide polymorphism Pro12Ala of PPAR $\gamma$ 2 gene in obese children in order to determine the degree of risk of metabolic disorders development and implement the preventive measures in a timely manner.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, metabolic disorders, children.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ PPAR- $\gamma$ 2 НА ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Крючко Т.А., Кайдашев И.П., Пилипенко О.А., Остапенко В.П., Коленко И.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра педиатрии №2, Полтава; НИИ Генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Целью исследования явилось изучение влияния однонуклеотидного полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 на фенотипические проявления, показатели углеводного и липидного обменов, уровень артериального давления (АД) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) у детей с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Обследовано 67 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, из них 34 пациента с диагностированной НАЖБП и 33 - с ЭКО. Алгоритм обследования включал оценку антропометрических показателей, липидного спектра крови, показателей уровня глюкозы и иммунно-реактивного инсулина (ИРИ) натощак, расчет индекса HOMA-IR, генетические методы обследования.

Исследование полиморфизма Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 выявило, что в группе пациентов с НАЖБП отмечался самый высокий процент частоты «дикого генотипа» Pro/Pro (88,2%) и значительно меньшая распространенность частоты носителей аллеля Ala (11,8%). Наличие полиморфного аллеля Ala ассоциировано с более низким уровнем ИРИ, индекса HOMA-IR, достоверным снижением практически всех компонентов липидного обмена, уровня систолического АД и провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Дети и подростки с генотипом X/Ala имеют избыточную массу тела и высокий ИМТ по сравнению с гомозиготами носителями Pro аллеля.

Выявленные изменения позволяют рекомендовать проведение генетического скрининга для определения Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR $\gamma$ 2 у детей и подростков с ожирением для определения степени риска развития метаболических нарушений и своевременного проведения профилактических мероприятий.

## რეზიუმე

PPAR- $\gamma$ 2 სარეგულაციო ცილების გენების პოლიმორფიზმის გავლენა მეტაბოლური სინდრომის განვითარებაზე ბავშვებსა და მოზარდებში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით

ტ. კრიუჩკო, ი. კაიდაშევი, ო. პილიპენკო,  
ვ. ოსტაპენკო, ი. კოლენკო

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პედიატრიის კათედრა №2; პათოლოგიის და ფარმაკოგენეტიკის განვითარების საფუძვლების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა PPAR- $\gamma$ 2 გენის ერთნუკლეოტიდური Pro12Ala პოლიმორფიზმის გავლენის შესწავლა ფენოტიპურ გამოვლენებზე, ნახშირწყლების და ლიპიდების ცვლაზე არტერიული წნევის (აწ) დონეზე და  $\alpha$ -სიმსივნეების ნეკროზის ფაქტორზე ( $\alpha$ -სნფ) ბავშვებში და მოზარდებში ეგზოგენურ-კონსტიტუციური ჭარბი წონით (ეგჭწ) და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით (დაცდ).

დაკვირვება მიდინარეობდა 7-დან 17 წლის ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებზე (67), მათ შორის 34 აღმოაჩნდა დაცდ, 33 - ეგჭწ. შეფასების ალგორითმი შეიცავდა ანთროპომეტრიული მონაცემების, სისხლის ლიპიდური სპექტრის, გლუკოზის დონის და იმუნორეაქტიული ინსულინის (ირი) შეფასებას უზმოდ, HOMA-IR-ის ინდექსის დაანგარიშებას და გამოკვლევის გენეტიკურ მეთოდებს.

PPAR- $\gamma$  გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ლაცდ პაციენტებში აღინიშნებოდა Pro/Pro (88,2%) “ველური გენის” სისშირის ყველაზე მაღალი პროცენტი და ალელი Ala (11,8%) მტარებელი გენის ნაკლები სისშირე. პოლიმორფული Ala ალელის არსებობა ასოცირდება ირი-ის და HOMA-IR-ის უფრო დაბალ დონესთან, ლიპიდური ცვლის პრაქტიკულად ყველა კომპონენტის, სისტოლური აწ-ის და ანთებითი ციტოკინის  $\alpha$ -სნფ დაქვეითებასთან. ბავშვებსა და მოზარდებს X/Ala გენოტიპით აქვთ გაცილებით უფრო დიდი წონა და, აქედან გამომდინარე, წონის უფრო მაღალი

ინდექსი Pro ალელის მტარებელ ჰომოზიგოტებთან შედარებით.

კვლევის შედეგად გამოვლენილი ცვლილებები უფლებას აძლევს ავტორებს, რეკომენდაცია გაუწიონ სკრინინგის ჩატარებას PPAR $\gamma$ 2 გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის Pro12Ala-ს განსაზღვრისათვის ჭარბწონიან ბავშვებსა და მოზარდებში მეტაბოლური დარღვევების განვითარების რისკის დასადგენად და დროული პროფილაქტიკური ღონისძიების ჩასატარებლად.

---

## CARCINOGENESIS – A NEW POINT OF VIEW

**Gevorkyan L., Gambashidze K.**

*Oncology National Center, Tbilisi State Medical University, Georgia*

In the article “The Novel Hypothesis of Carcinogenesis and Anti-Cancer Treatment Perspectives - Hydroxyethylthiamine Diphosphate”, published in Georgian Medical News [3], we suggested the novel hypothesis of carcinogenesis and provided thorough discussion of mechanisms of malignant transformation of cells on the examples of chemical- (benzene), and physical (ionizing radiation) carcinogenesis. Summarizing our hypothesis we emphasized the principal moments that are crucial supposedly in carcinogenesis: 1) bond disorders between Fe<sup>3+</sup> and S<sup>+</sup>-methionine in cytochrome; 2) blockade of the last 3-d orbital of Fe by the certain ligand and formation of 6<sup>th</sup> coordinated bond leading to Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> and cessation of tissue respiration; 3) increase in mitochondrial pH and further in cell, leading to decreased activity of most of enzymes (E<sub>1</sub>-thiamine diphosphate, oxidizes and others); 4) formation of S-adenosyl-methionine with its further dissociation and production of adenosine and homocysteine; 5) effects of homocysteine on DNA structures, homocysteine-induced dimethylation of certain nitrogen basis and their extrusion from strands of DNA leading to mutations and cellular atypism;

According to our hypothesis all of the above-listed basic principles should be the common for carcinogenesis triggered by chemical, physical, or biological carcinogens. In the presented article we have made an attempt to confirm our theory and suggest detailed discussion of carcinogenesis and mechanisms of malignant transformation of cells after exposure to bacteria, viruses, heavy metals, and also mechanism of cancer development from stem cell and

embryonic tissue.

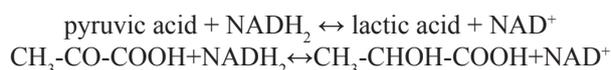
Let's discuss the biological carcinogenesis. It is generally recognized that the main biological carcinogens are: Epstein-Barr virus (EBV), Human Papillomavirus (HPV), Hepatitis B and C viruses, and many other oncoviruses. Along with viruses, the certain types of other microorganisms have been discovered in certain types of cancers, for instance Mycoplasma - at leukemia, Helicobacter Pylori - at gastric cancers, Ureaplasma urealyticum - at urogenital cancers. In literature there is information about Protozoas also as the carcinogenic agents etc. Let's discuss the above-mentioned microorganisms, namely T-mycoplasmas, Ureaplasma urealyticum and Helicobacter pylori discovered in malignant cells. It is known that T-Mycoplasmas possess unique property of urea consumption. T-Mycoplasmas in contrast to other types of mycoplasmas synthesize enzyme urease for splitting of urea. The same enzyme synthesizes Ureaplasma urealyticum and Helicobacter pylori bacteria. Supposedly other microorganisms have ability to produce enzyme urease also. The latter splits urea up to CO<sub>2</sub> and ammonia:  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$ .

Urease is stable and active as in acidic-, as in alkaline medium. It works at wide range of pH values [1,2]. At such case, to our opinion, after cell invasion with the mentioned microorganisms produced enzyme urease supposedly could appear in mitochondria, where the urea normally is synthesized. Therefore, to a great extent, into mitochondrial intermembrane space after release of urea from matrix, its splitting up to CO<sub>2</sub> and NH<sub>3</sub> supposedly may develop

after interaction with urease. Thereafter, by analogy with the discussed chemical- and physical carcinogenesis [3], the following has been expected:  $\text{NH}_3$  molecules will attract  $\text{H}^+$  protons from mitochondrial intermembrane space where they are plentiful, and  $\text{CO}_2$  will combine with  $\text{H}_2\text{O}$  producing  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . The latter is very unstable and dissociates giving  $\text{H}^+$  and  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{HCO}_3^-$  anions will exchange for  $\text{Cl}^-$ . The  $\text{Cl}^-$  ions in turn will accumulate in mitochondrion and along with  $\text{NH}_3$  molecules will attract protons. As we can see from the reaction one molecule of urea produces one molecule of  $\text{CO}_2$  and two molecules of  $\text{NH}_3$ . The one  $\text{CO}_2$  molecule exchanges with one  $\text{Cl}^-$  ion and will add one  $\text{H}^+$  proton in medium, and the two  $\text{NH}_3$  molecules will attract two  $\text{H}^+$  protons. Moreover,  $\text{NH}_3$  molecules can enter in inner membrane and attract  $\text{H}^+$  protons that come from dehydrogenases  $\text{NADH}_2$  and goes to reduced  $\text{O}^{2-}$ . Thereafter by analogy with the chemical carcinogenesis, being discussed previously at the benzene example will result in accumulation of  $\text{OH}^-$ -radicals leading to rise in mitochondrial pH. Thus, in mitochondrial intermembrane space and inner membrane of it, the free proton concentration will decrease in total, i.e. pH in these mediums will increase. At such condition, and persistent bacterial influence producing urease little by little the  $\text{Cl}^-$  ion concentration will increase. These ions supposedly will enter into mitochondrial inner membrane and freely penetrate into the protein pocket of cytochrome producing ionic bond with  $\text{S}^+$ -methionine. The junction between  $\text{S}^+$ -methionine and  $\text{Fe}^{3+}$  of cytochrome will break and 2 unpaired electrons will remain on the last 3d-orbitals of Fe atom. They will carry and transport two by two electrons through electron transport chain and the process of hyperplasia will start. Only when the pH increase to a level supporting opening of cytochrome pocket and either  $\text{NH}_3$  molecule, or  $\text{NH}_4^+$  ion, or probably -  $\text{H}_2\text{O}$  will penetrate within it, the one of these strong ligands after forced coupling of the two last  $\text{Fe}^{3+}$  electrons will occupy the 6<sup>th</sup> orbital and through donor-acceptor interaction will produce coordinated bond with Fe atom. The  $\text{Fe}^{3+}$  will convert into  $\text{Fe}^{2+}$  ( $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ ), and electron stream through respiratory system will stop. As far as junction between  $\text{S}^+$ -methionine and Fe will break, this amino acid (now, no longer firmly bound with cytochrome protein) easily will bind with adenosine from ATP. For this reaction presence of enzyme - adenosylmethionine synthetase is very important. The role of this enzyme again will perform amide lipoic acid, but only in case if it would not be involved in the first reaction of oxidative decarboxylation of pyruvic acid, i.e. at the absence of "pyruvate +  $\text{TDP-E}_1$ " reaction. So, Hydroxyethylthiamine diphosphate (HTD) must not be produced. At such condition amide lipoic acid will be free and will be involved in S-adenosyl methionine (SAM) synthesis from ATP and methionine of cytochrome.

Naturally raises a question - is it possible? We think that it is possible and reaction will go in the following manner:

Initially at relatively mild alterations (increase) in mitochondrial pH, thiamine diphosphate (TDP) activity will decrease to a certain level leading to incomplete inhibition of the first reaction of oxidative decarboxylation of pyruvic acid. Thereafter, lipoic acid amide by turns will be used as in the reaction of oxidative decarboxylation of pyruvic acid, as for SAM synthesis. This process will be gradual because, even at failure of HTD production and temporary termination of oxidative decarboxylation of pyruvic acid and cessation of acetyl-CoA synthesis from pyruvic acid respectively, in mitochondria breakdown of fatty acids and acetyl-CoA synthesis will take place. The latter will enter in Krebs cycle, acids will be produced and at the expense of citrates mainly, the mitochondrial pH supposedly will be shifted towards acidosis and as a result TDP will regain activity. Furthermore, pyruvic acid itself, even if it would not be involved in the reaction with TDP, can affect mitochondrial pH. However, it should be noted that pH finally will be dependent on concentrations of alkaline radicals and above-mentioned acids. If pH alteration initially is negligible, gradually in accordance to continued exposure to carcinogen mitochondrial pH will increase to a level sufficient for penetration of radicals in protein pocket of cytochrome leading to electron transport chain blockade. And only in case of cessation of electron transport chain functioning the oxidative decarboxylation of pyruvic acid, fatty acid breakdown and Krebs cycle in mitochondria will stop, and even simply passage of pyruvic acid from cytoplasm to mitochondrion will stop also. Cessation of electron transport through respiratory chain will lead to accumulation of reduced forms of  $\text{NADH}_2$  in cytoplasm as a result of glycolysis, and the reaction:



will be shifted in favor of lactic acid formation. The latter, as it is known does not enter in mitochondria.  $\text{NAD}^+$  in turn will be used and involved again in anaerobic glycolysis for splitting of glucose molecules permanently entering cells, and pyruvic acid will oxidize  $\text{NADH}_2$ , as far as from the latter the  $\text{H}_2$  molecule would not be transferred in mitochondrial electron transport chain due to its block and malfunctioning. Cessation of pyruvic acid penetration into mitochondrion will result in disorders of its oxidative decarboxylation. HTD formation will be stopped and lipoic acid amide supposedly will be used for SAM synthesis. The latter, as a good donor of methyl groups will be involved in substrate methylation. As a result  $\text{S}^+$ -adenosylhomocysteine will be produced, which in turn via hydrolysis in cytoplasm will break down producing adenosine and homocysteine. Accumulated great amount of homocysteine in cytoplasm would not be removed (washed out) in time from cells, therefore it will penetrate in cell nucleus and result in demethylation of methylated nucleotides of DNA, or having high affinity with adenosyl will directly combine with it. Such demethylated, or also bound with homocysteine

nucleotides will easier be dropped from the DNA producing mutations with resultant cellular atipism.

Now, let's discuss what may happen in cells at viral invasions. Viruses initiating malignant transformation are as DNA-, as RNA viruses. RNA-oncoviruses, or oncornaviruses contain enzyme revertase (the constituent parts of covering proteins) capable to produce hybrid RNA~DNA molecules during virus replication. So, as it is obvious, DNA- and RNA-viruses responsible for triggering malignant growth are in need for basic nitrogens – thymine, which is produced from uracyl through methylation (methylation undergoes C-5 carbon of uracyl). Uracyl methylation require methyl group carriers - folic acid, vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin) and direct donor of methyl groups – methionine. Methionine, in turn, the mentioned function performs only after reaction with ATP and formation of S<sup>+</sup>-adenosylmethionine, and in the form of SAM delivers the methyl group to substrate. Such mode of substrate methylation is common for normal cells. By the way, in normal- and high proliferative cells (embrionic, regenerative cells) the basic nitrogen methylation is mediated by methyl group carriers - folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. As for malignant cells, to our opinion, the process of methylation in transformed cells must go directly from methyl group donors - SAM, produced via synthesis from methionine of cytochrome of affected cells and ATP. We think that for high proliferative cells supposedly, it is easier to use the SAM as the methyl group donor being synthesized within the cell, than their intermediary carriers - folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. SAM in turn must be produced supposedly as a result of urease actions on mitochondrion by analogy with the above discussed mechanism of malignant transformation of cell after invasions with micoplasmms and bacteria.

It is interesting, why DNA-, or RNA-viruses must synthesize enzyme urease? We could suggest somehow the hypothetical answer and explanation. According to existing one of the hypotheses the large DNA-viruses have been generated from more complicated (probably from like modern micoplasmms and rickettsia) intracellular parasites having lost the significant portion of genome. Actually, some DNA-containing viruses (mimivirus, variola virus) code functionally excessive enzymes as inheritance of the more complicated forms of existence. Probably, this well known hypothesis could explain our suggestion that DNA-viruses as a potential carcinogens could produce enzymes like urease and split the urea up to its final products, or viruses together with other microorganisms, namely with micoplasmms, have potential to initiate malignant growth. Summarizing biological carcinogenesis, the principal moments could be formulated as follows: 1) covalent bond disorders between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> in cytochrome as a result of effects of enzyme urease on mitochondrion; 2) increase in mitochondrial pH leading to penetration of certain ligand in cytochrome pocket and formation of 6<sup>th</sup>

coordination bond between ligand and Fe atom; 3) Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> leading to blockade of electron transport chain and thereby, cessation of aerobic glycolysis; 4) decrease in E<sub>1</sub>-TDP activity due to increase in pH and formation S<sup>+</sup>-adenosylmethionine in cooperation with lipoic acid leading to homocysteine accumulation in cytoplasm and with its further penetration in cell nucleus producing mutations in DNA; 5) Fe<sup>2+</sup> wash-out from cytochrome and deposition in ferritin.

Let's discuss embryonic and hematopoietic carcinogenesis. It is known that natural methionine has been used for SAM synthesis. In organism methionine could be produced from homocysteine. In the process of homocysteine methylation the 5-N-tetrahydrofolic acid and methylcobalamin (in cooperation with S<sup>+</sup>-adenosylmethionine) play essential role. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency results in megaloblastic, hyperchromic anemia. At such case, if during vit. B<sub>12</sub> deficiency anemia methylcobalamin is not produced, the methionine is not synthesized from homocysteine and RBC are hyperchromic, we think that cytochrome proteins during embryogenesis supposedly are synthesized through joining with methionine produced as a result of homocysteine methylation by methylcobalamin. As far as dietary (natural) methionine is used for SAM synthesis, at vit. B<sub>12</sub> deficiency, even at high (excessive) intake of methionine the synthesis of complete cytochrome proteins will be affected and disordered. The latter will be reflected on embryonic cells and hematopoietic tissues.

Raises question. From where in embryonic and hematopoietic cells appear homocysteine? To our opinion, as far as at vit. B<sub>12</sub> deficiency RBC are megaloblastic with excessive amount of hemoglobin, methionine production for cytochrome synthesis from homocysteine and methyl groups (presented with B<sub>12</sub>) presumably occurs in the cytoplasm of stem cells. Thereafter, at vit. B<sub>12</sub> deficiency homocysteine, as usual, enters in cytoplasm of such cells, but does not gain methyl groups for methionine synthesis due to absence of methylcobalamin. At such condition, accumulated in cytoplasm homocysteine (waiting for methyl-cobalamin) will penetrate in cell nucleus and produce DNA mutations in these cells. Cells with DNA mutations in nucleus and with incomplete cytochromes in mitochondria, with subsequent structural changes in electron transport chain within affected cells have potential to initiate malignant tumor growth. Actually, if methionine does not include in cytochrome proteins, i.e. cytochromes will be incomplete, the functioning of electron transport chain of such cells supposedly will go either in two directions, or these two directions (ways) will go in consecutive order, i.e. if on the last 3d-orbitals of Fe<sup>3+</sup> in cytochrome the electrons will remain unpaired, electron stream will be redoubled leading to redoubled ATP synthesis and tissue hyperplasia with existing atypical cells, i.e. with DNA structural disorders since, as it was mentioned above, accumulated in cytoplasm

homocysteine penetrated into nucleus producing DNA mutations. If just at the beginning the electrons of Fe atoms of such cytochromes (namely, on the last 3d-orbitals the 2 last electrons) undergo immediate and forced coupling with certain ligand (e.g. H<sub>2</sub>O), the electron transport chain in such cells will not work at all and neither protons H<sup>+</sup>, nor reactive oxygen species (O<sup>2-</sup> ions) in mitochondria would not accumulate. As a result, pH in such mitochondria will be higher than normal and TDP activity will decrease. Furthermore, oxidative decarboxylation of pyruvic acid, Krebs cycle and fatty acid break-down (due to deficiency of oxidized forms of NAD<sup>+</sup>) will stop and cell glycolysis will be anaerobic with exaggerated glucose consumption. As for Fe<sup>2+</sup>, it will be washed-out from cytochromes and accumulated in ferritin. Thus, if in non-hematopoietic and non-embryonic cells for malignant transformation the cytochrome structural disorders (via methionine detachment) and high mitochondrial pH level are required, in hematopoietic and embryonic cells for malignization the disorders of cytochrome synthesis via disorders in methionine synthesis from homocysteine and disorders of methionine inclusion in synthesis of cytochrome proteins are essential.

Proceeding from the above speculations, could be supposed that for treatment of embryonic and hematopoietic neoplasm it is essential to use methyl-cobalamin, not HTD. However, this suggestion presumably is not correct. Explanation is as follows: firstly, during mitotic division of maternal cell mitochondria divide in half through strangulation and thereby daughter cells inherit them. In malignant cells at mitotic division inherited cytochromes will be with altered structures. Secondly, even if cytochromes in daughter cells include methionine in its protein composition the cytochrome structure in such cells at any case will be anomalous due to Fe<sup>2+</sup> wash-out and accumulation in ferritin. That's why only administration of HTD can restore disordered structure of cytochromes via activation of oxidative decarboxylation of pyruvic acid, Krebs cycle, accumulation of citrates in cytochromes with resultant decrease in mitochondrial pH level and reverse Fe<sup>2+</sup> wash-out from ferritin with citrates and subsequent inclusion in cytochrome structures.

As for methyl-cobalamin, it could be used along with HTD for acceleration of complete restoration of cytochrome structure, or it can be ignored, since methyl-cobalamin synthesis could be renewed at replenish of vit. B<sub>12</sub> stores.

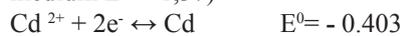
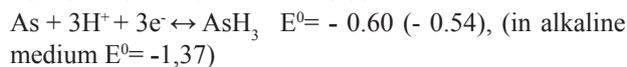
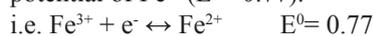
Summarizing embryonic and hematopoietic carcinogenesis the principal moments could be formulated as follows: 1) absence of covalent bonds between Fe atom and S<sup>+</sup>-methionine in cytochromes due to S<sup>+</sup>-methionine disordered synthesis from homocysteine and methyl-cobalamin; 2) homocysteine accumulation in cytoplasm with its further penetration in cell nucleus producing DNA mutations; 3) penetration of certain ligand in cytochrome pocket and

formation of the 6<sup>th</sup> coordination bond between ligand and Fe atom; 4) Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> leading to blockade of electron transport chain and thereby, cessation of aerobic glycolysis; 5) increase in mitochondrial pH leading to decreased activity of enzyme – E<sub>1</sub>-TDP; 6) Fe<sup>2+</sup> wash-out from cytochrome and its deposition in ferritin.

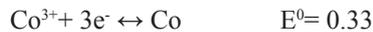
Let's discuss how the heavy metals can initiate malignant growth. First of all it is important to revise erythropoiesis and what happens at their massive destruction or hemolysis. It is known that the major factor stimulating erythropoiesis is hypoxia sensitive erythropoietin produced in kidneys. At hypoxia erythropoietin stimulated bone marrow produces great amount of reticulocytes, which it turn in contrast to mature erythrocytes contain mitochondria (as a young erythrocytes) with structurally normal cytochromes and intact electron transport chain respectively. During maturation reticulocytes lose mitochondria and other cytoplasmic organelles. As far as mature RBC contain greater amount of Hb than reticulocytes, we think that during reticulocyte maturation and conversion into mature erythrocyte hemoglobin concentration increases at the expense of mitochondrial cytochromes as a result of mitochondrial membrane loss and cytochrome reconstruction. To our opinion for cytochrome conversion into hemoglobin only one that is required is the detachment of aminoacid of methionine from cytochrome protein and further conversion of cytochrome Fe<sup>3+</sup> into Fe<sup>2+</sup> via bond formation between Fe atom and H<sub>2</sub>O molecule. Supposedly, this is possible owing to substance having close affinity to S atom. It is known that certain metals, for instance Fe, have affinity to S atom (as for other metals, will discuss later). Actually, body contain significant amount of iron, but especially increases after hemolysis in tissues, where intense hemolysis develop the globin, pyrrole rings and Fe<sup>2+</sup> accumulate. Fe<sup>2+</sup> released from hemoglobin after penetration in reticulo-endothelial system (RES) of bone marrow, spleen and etc., having affinity to S atom, have potential to penetrate in cytochromes and brake bond between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> of cytochrome. In such cells, by analogy with above described mechanisms, on the last 3-d orbitals of Fe<sup>3+</sup> will start intense electron stream through their cytochromes, active ATP production, cell proliferation and hyperplasia of the given type of cells and tissue respectively. If it occurs in reticulocytes (considering that they are young forms of erythrocytes with further maturation becoming mature RBCs), supposedly after S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> disjunction in cytochrome pocket easily will penetrate H<sub>2</sub>O and Fe<sup>3+</sup> will convert into Fe<sup>2+</sup>, as a result the hemoglobin will be produced from cytochromes of reticulocytes. Unlike reticulocytes the cells of reticulo endothelial system (RES) are formed already. Even if at hemolysis, in tissues with well develop reticulo-endothelial (spleen, liver, lymph nodes) the Fe<sup>2+</sup> (released from Hb) results in covalent bond rupture between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup>, the certain ligand in the pocket of cytochromes of these organ cells will not penetrate so easily. This process initially will lead to intense hyperplasia of RES and after

cessation of hemolysis, process of hyperplasia will stop and cytochromes in the electron-transport chain of these cells will regain their initial structure.

Along with Fe many other metals have affinity to sulfur atom, e.g. cobalt (Co), nickel (Ni), manganese (Mn), gold (Au), silver (Ag), cadmium (Cd), arsenic (As), etc. Out of them carcinogenic are: Co, Ni, Cd and As. Let's discuss effects of As and Cd. By analogy with the above-described mechanisms of Fe effects on cytochrome structure could be supposed that As and Cd after penetration in cell mitochondrion can result in S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> disjunction. It should be noted that this disjunction can produce metals having higher affinity to S<sup>+</sup>-methionine than Fe atoms towards the same S<sup>+</sup>. Supposedly As and Cd possess higher affinity than Fe. Initially, at relatively low concentrations, these metals will produce hyperplasia, but at continued action on cell supposedly the blockade of electron transport chain has been expected according to mechanisms as follows. Taking into consideration the electric series of electric potentials of metals and their compounds, i.e. their algebraic values of redox-potentials, we can see that redox-potentials (RP) of As и Cd are much less than redox-potential of Fe<sup>3+</sup> (E<sup>0</sup>= 0.77).



algebraic values of RP of carcinogenic metals (Ni, Co, Cr, Be) are:



As we can see, RP of carcinogenic metals are less than RP of Fe<sup>3+</sup>. Thus, As and Cd owing to high affinity to S, along with ability to produce bond disjunction between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup>, they can play the role of electron donors, i.e. as a reductants can transmit electrons to Fe<sup>3+</sup> converting the latter into Fe<sup>2+</sup>, thereby leading to cessation of electron transport from reduced forms of NADH<sub>2</sub> to O<sub>2</sub> through cytochrome system, i.e. produce blockade of electron transport chain and cessation of aerobic glycolysis.

As for Au, Ag, Pt etc., with RP higher than 0,77 (Fe<sup>3+</sup> + e<sup>-</sup> ↔ Fe<sup>2+</sup>), even if these metals having affinity to S<sup>+</sup>-methionine produce bond disjunction between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup>, owing to high RP they can reveal only oxidizing properties, i.e. attract electrons. Moreover, even if Fe of cytochromes at electron transport transmit couple of electrons to such metals, electron transport chain in whole will not fail i.e. Fe<sup>3+</sup> will not be blocked. Therefore, Au, Ag, Pt, Pl, or metals with high RP are not carcinogenic.

Summarizing, carcinogenesis initiated by heavy metals could be formulated as follows: 1) covalent bond disorders between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> in cytochrome as a result of penetration of metals with high affinity to S<sup>+</sup> in mitochondrion; 2) Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> by the metal having relatively less redox-potential than Fe<sup>3+</sup>; 3) blockade of electron transport chain of cytochrome, leading to cessation of aerobic glycolysis and increase in mitochondrial pH; 4) production of S-adenosylmethionine owing to lipoic acid amide leading to accumulation of homocysteine in cytoplasm with further penetration in cell nucleus producing DNA mutations; 5) Fe<sup>2+</sup> wash-out from cytochrome and its deposition in ferritin.

It is interesting what may happen with tumor tissue after administration of Hydroxyethylthiamine Diphosphate (HTD). HTD, as was mentioned above, has potential to restore initial structure of cytochrome via activation of oxidative decarboxylation of pyruvic acid, Krebs cycle, accumulation of citrates in mitochondria with resultant decrease in mitochondrial pH level and reverse Fe<sup>2+</sup> wash-out from ferritin with citrates and subsequent inclusion in cytochrome structures. At such case, during mitotic division of malignant cells their daughter cells can include in cytochromes Fe atoms in the form of Fe<sup>3+</sup>. Daughter cell cytochromes in neoplasm now will have normal structure and in such cells electron transport chain supposedly will function normally however, these daughter cells as maternal ones will be atypical as far as they have inherited mutated DNA. Structural changes in DNA cannot be restored. They replicate during mitosis of malignant maternal cells and new generation daughter cells inherit them with the same anomalies.

Naturally it is interesting, how the daughter cells will differ from maternal cells after HTD administration? We think that only with the system of energy production. In newly generated daughter cells system of energy production will become similar to those of in the normal cells. At such case, if before HTD administration the normal cells surrounding malignant tissue suffered from malnutrition and they were somehow "asleep" because all nutritional resources were actively delivered and consumed with cancer cells, now with restored system of energy production in malignant cells the following has been expected: the malignant cell growth and proliferation will decrease and the rate of mitotic division of such cells will be equal to the rate of normal cell mitosis. At equal rate and efficacy of energy production the ration of nutrient capture will be shifted in favor of normal cells and regaining energy they will escape from "lethargy". As a result, activity of all cells of RES (macrophages, reticulocytes) will increase. In all probability, they will regain ability of recognition of atypical cells leading to active phagocytosis of malignant cells. Furthermore, abnormal enzymes produced in malignant cells after pH normalization will stop functioning. They will undergo necrosis, with further suppuration, or supposedly resorption and will be replaced with connective-, or fatty tissue. All of these will develop at the expense of RES activation.

Summarizing all types of carcinogenesis the basic moments of our hypothesis could be formulated as follows:

- 1) Covalent bond disorders between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> atoms in cytochrome;
- 2) Electron transport chain blockade with certain ligand after its penetration in cytochrome pocket with further formation of 6<sup>th</sup> coordination bond between ligand and Fe atom. In one case increase in mitochondrial pH precede-, and in other, it follows electron transport chain blockade in cytochromes;
- 3) Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> leading to blockade of aerobic glycolysis;
- 4) Decrease in enzyme (E<sub>1</sub>-TDP, oxidases etc.) activity due to mitochondrial pH alterations;
- 5) Production of S-adenosylmethionine owing to lipoic acid amide leading to accumulation of homocysteine in cytoplasm with further penetration in cell nucleus producing DNA mutations;
- 6) Fe<sup>2+</sup> wash-out from cytochrome and its deposition in ferritin.

In order to prove and confirm scientifically our hypothesis we have been carrying out investigations. In the presented work we suggest the latest data of experiments (Fig. 1,2) conducted on 2-3 months old Ehrlich carcinoma bearing 20 lab mice. 10 mice in the Group I were control, and 10 mice in the Group II were treated with 0,2 ml HTD a day during 14 days. Treatment efficacy was evaluated by the integral volume of cancer tissue  $-V = \pi/6(axbxc)$ , and Cancer growth average rate  $-V_2 - V_1 / N_{day}$ ; Morphology of cancer tissue was studied using hematoxylin-eosin staining method. Data were analyzed statistically with the use of SPSS 16.0 for Windows. Differences between tumor control and treated animals were determined by using the Student's *t* test. The criterion for significance was set to  $p < 0.05$ .

As it has shown on Fig. 1 and 2, in the Group II mice the rate of malignant growth and integral volume of cancer tissue respectively are less compared to control group. By the 16<sup>th</sup> day of carcinoma growth inhibition of cancer growth in the group II animals is statistically significant. Results of morphological investigations are presented on Fig. 3 and 4.

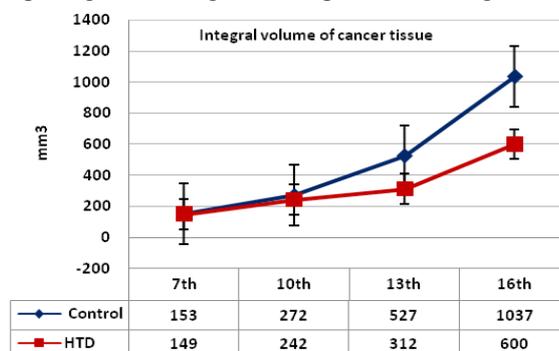


Fig. 1. Integral volume of cancer tissue in control and treated with HTD mice

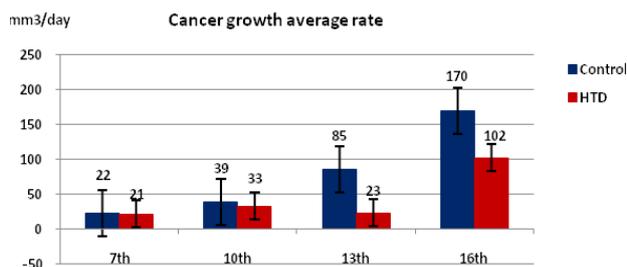


Fig. 2. Cancer growth average rate in control and treated with HTD mice

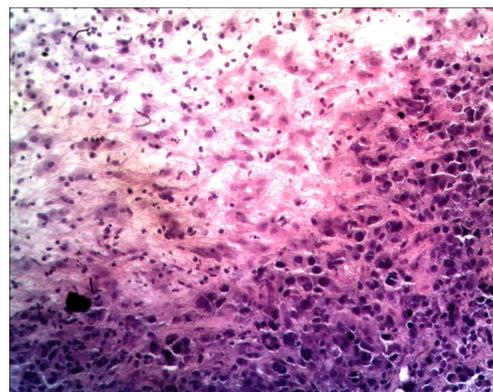


Fig. 3. Morphology of cancer tissue in control mice (20<sup>th</sup> day of Ehrlich carcinoma growth). Undifferentiated carcinoma. Atypical cells with well expressed polymorphism and hyperchromic nuclei. Massive central necrosis

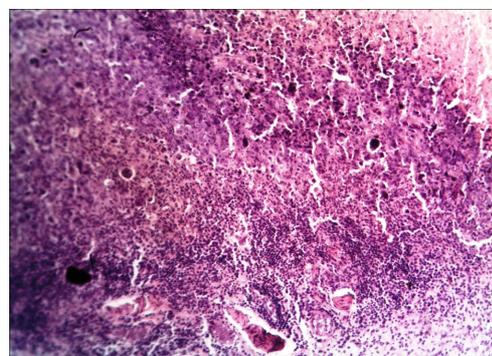


Fig. 4. Morphology of cancer tissue in treated mice. (20<sup>th</sup> day of Ehrlich carcinoma growth). Undifferentiated carcinoma. In center high polymorphnucleated solid proliferates, apoptotic bodies and ugly-nucleated cells. On periphery – lymphocytic infiltration and relatively small necrotic region

**Acknowledgment.** Special thanks to Armaz Mariamidze and Marina Akhaladze for providing morphological investigations.

## REFERENCES

1. Березов Т., Коровкин Б. Биохимия. М.: 1983.
2. Devlin T. Textbook of Biochemistry with clinical correlations ed. 7th. 2010; 548-552.

3. Gevorkyan L., Gambashidze K. The novel hypothesis of carcinogenesis and anti-cancer treatment perspectives - hydroxyethylthiamine diphosphate. Georgian Medical News 2013; 9:222:57-68.

## SUMMARY

### CARCINOGENESIS – A NEW POINT OF VIEW

**Gevorkyan L., Gambashidze K.**

*Oncology National Center, Tbilisi State Medical University, Georgia*

Presented article suggests the novel hypothesis of carcinogenesis, where the key moment for all types (biological, physical, chemical) of carcinogenesis has been discussed. For confirmation of the hypothesis thorough theoretical analysis of the mechanisms of malignant transformation of cells after influence of any type of carcinogens and results of experiments have been presented. Hypothesis highlights are formulated as follows: 1) Covalent bond disorders between S<sup>+</sup>-methionine and Fe<sup>3+</sup> atoms in cytochrome; 2) Electron transport chain blockade with certain ligand after its penetration in cytochrome pocket with further formation of 6<sup>th</sup> coordination bond between ligand and Fe atom (in one case increase in mitochondrial pH precede-, and in other, it follows electron transport chain blockade in cytochromes); 3) Fe<sup>3+</sup> reduction up to Fe<sup>2+</sup> leading to blockade of aerobic glycolysis; 4) Decrease in enzyme (E<sub>1</sub>-TDP, oxidases etc.) activity due to mitochondrial pH alterations; 5) Production of S-adenosylmethionine owing to lipoic acid amide leading to accumulation of homocysteine in cytoplasm with further penetration in cell nucleus producing DNA mutations; 6) Fe<sup>2+</sup> wash-out from cytochrome and its deposition in ferritin.

**Keywords:** Carcinogenesis, pH, hydroxyethylthiamine diphosphate, homocysteine, urease, redox-potential.

## РЕЗЮМЕ

### КАНЦЕРОГЕНЕЗ – НОВАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Геворкян Л.В., Гамбашидзе К.Г.**

*Онкологический национальный центр; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

В статье представлена новая версия канцерогенеза. Авторами предлагаются ключевые положения для всех типов канцерогенеза - биологического, физического, химического. Для подтверждения гипотезы проведен

детальный теоретический анализ механизмов возникновения злокачественной клетки под действием любого типа канцерогенного фактора и представлены данные проведенного эксперимента. Сформулированы основные положения гипотезы: 1) нарушение ковалентной связи между атомом серы метионина и атомом железа в цитохромах; 2) блокада электрон-транспортной цепи под действием какого-либо лиганда, проникшего в карман цитохрома, с образованием между лигандом и атомом железа 6-ой координационной связи; причём, в одних случаях этому предшествует повышение pH митохондрий, а в других - повышение pH митохондрий сопровождается блокадой электрон-транспортной цепи в цитохромах; 3) восстановление трёхвалентного железа Fe<sup>3+</sup> до его двухвалентного состояния Fe<sup>2+</sup> и прекращение, тем самым, аэробного гликолиза; 4) уменьшение активности многих ферментов под действием изменившейся pH митохондрий (E<sub>1</sub>-ТДФ, оксидаз и других); 5) образование S-аденозилметионина при участии амида липоевой кислоты, накопление в цитоплазме гомоцистеина с последующим его проникновением в ядро клетки и образованием мутаций в ДНК; 6) вымывание двухвалентного железа Fe<sup>2+</sup> из цитохромов и его депонирование в ферритинах.

## რეზიუმე

კანცეროგენეზი – ახლებური ხედვა

ლ. გევორკიანი, ქ. ღამბაშიძე

ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია კანცეროგენეზის ახალი პიპოთეზა. ავტორები გვთავაზობენ ძირითად დებულებებს, რომელიც საერთოა ყველა ტიპის (ბიოლოგიური, ფიზიკური, ქიმიური) კანცეროგენეზისთვის. პიპოთეზის დასამტკიცებლად მოცემულია დეტალური თეორიული ანალიზი მექანიზმებისა, რომელიც, სავარაუდოდ, საფუძვლად უდევს ნებისმიერი კანცეროგენის მოქმედებით გამოწვეულ უჯრედის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. წარმოდგენილია პიპოთეზის ძირითადი დებულებები: 1) Fe<sup>3+</sup> და S<sup>+</sup>-მეთიონინის შორის კოვალენტური კავშირების დარღვევა ციტოქრომებში; 2) ელექტრონების ტრანსპორტის ჯაჭვის ბლოკადა ციტოქრომის ჯიბეში შეღწეული გარკვეული ლიგანდით და მე-6 კოორდინირებული კავშირის წარმოქმნა ლიგანდასა და რკინის ატომს შორის. აღსანიშნავია, რომ ერთ შემთხვევაში ამას წინ უსწრებს მიტოქონდრიაში pH-ის მომატება, ხოლო სხვა შემთხვევაში მიტოქონდრიაში pH-ის მომატება თან ახლავს ელექტრონების ტრანსპორტის ჯაჭვის ბლოკადას ციტოქრომებში; 3) Fe<sup>3+</sup>-ის აღდგენა Fe<sup>2+</sup>-მდე

და შედეგად აერობული გლიკოლიზის შეწყვეტა; 4) მიტოქონდრიაში pH-ის ცვლილების გამო ფერმენტების აქტივობის დაქვეითება ( $E_1$ -თდფ, ოქსიდაზები და სხვა); 5) S-ადენოზილმეთიონინის წარმოქმნა ლიპიდის მუჯის ამიდის მონაწილეობით, რაც იწვევს ჰომოცისტეინის დაგროვებას ციტოპლაზმაში, მის შემდგომ შეღწევას უჯრედის ბირთვში და დნმ-ის მუტაციას; 6) ციტოქრომ-ბიდან  $Fe^{2+}$ -ის გამორეცხვა და მისი დეპონირება ფერიტინებში.

ბით, რაც იწვევს ჰომოცისტეინის დაგროვებას ციტოპლაზმაში, მის შემდგომ შეღწევას უჯრედის ბირთვში და დნმ-ის მუტაციას; 6) ციტოქრომ-ბიდან  $Fe^{2+}$ -ის გამორეცხვა და მისი დეპონირება ფერიტინებში.

---

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОВОЛНОВОЙ ЭНЕРГИИ, АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КООГУЛЯЦИИ, ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ПРЕПАРАТА «INTERCOAT» И КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Козуб Н.И., Сокол М.П.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
кафедра акушерства и гинекологии №2, Харьков, Украина*

Согласно данным ВОЗ, частота бесплодия в браке составляет 8-18% и не имеет тенденции к снижению. Причиной бесплодного брака в 40-50% является патология репродуктивной системы у одного из супругов, в 25-30% – у обоих. В 82% случаев у женщин имеется сочетанное бесплодие. При сочетанном бесплодии среди женских факторов на первом месте стоит трубно-перитонеальный – 43%, на втором – эндокринное бесплодие – до 30%, на третьем – эндометриоз – 25% [7,9,16]. У женщин с эндокринным бесплодием синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается у 50-75% пациенток и составляет 11-16% всех гинекологических заболеваний. У 65-75% женщин, страдающих СПКЯ, отмечается бесплодие [3,6,].

СПКЯ наследуется как комплексное полигенное заболевание [5,19,24].

Трубно-перитонеальное бесплодие выявляется у 30 – 32,7% пациенток с СПКЯ [13,27]. Изменения склеротического характера в маточных трубах отмечаются у 50% женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и у 15% женщин с СПКЯ [7]. Наличие у пациенток с СПКЯ сопутствующего спаечного процесса и патологии маточных труб снижает эффективность восстановления репродуктивной функции в послеоперационном периоде до 19,5% [3].

Средний уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови пациенток с СПКЯ в 4 раза превышает показатели у здоровых женщин и коррелирует с гиперинсулинемией, что позволяет судить об эндотелиальной дисфункции у данных пациенток [18].

Эффективность консервативного лечения пациенток с СПКЯ с использованием индукторов овуляции составляет 60-83,3%, наступление беременности – 20-30%, а частота многоплодных беременностей составляет 6 – 11% [11,25,26,28].

Неэффективность консервативного лечения у 20-54% пациенток с СПКЯ обуславливает 21% уровень выполнения у них хирургических вмешательств (лапаротомным или лапароскопическим доступом). Показаниями для хирургического лечения являются: ановуляция более 10 лет, неэффективность консервативного лечения в течение 6-12 месяцев, наличие сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия, наличие факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при проведении консервативного лечения [3,11].

Эффективность лапароскопического лечения СПКЯ без сопутствующей патологии с применением аргонноплазменной коагуляции, биполярного дреллинга или резекции яичников с помощью генератора ЕК-

300Г1 составляет 56-76,1%; эффективность лапароскопического лечения трубного бесплодия - 51-62%. Трубная беременность наступает у 5% пациенток с наличием сопутствующего спаечного процесса и у 8% с наличием окклюзии маточных труб. Сочетание СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия приводит к восстановлению фертильности у 19,5% пациенток [1,3,20,23].

Спаечный процесс различной степени выраженности возникает у 67-93% пациенток после абдоминальных и у 15-35% пациенток после лапароскопических вмешательств и обусловлен генетически детерминированным полиморфизмом по фенотипу N-ацетилтрансферазы [4,10,29].

Кроме того, у 9,6% пациенток с СПКЯ после хирургического лечения происходит выраженная редукция фолликулярного резерва, а у 30,8% пациенток в послеоперационном периоде возникают симптомы ослабления андрогенсекретирующей функции яичников. Выявление у больных в послеоперационном периоде уровня тестостерона менее 1 нмоль/л и ингибина менее 40 пг/мл ассоциируется с 3-5 кратным возрастанием риска бесплодия в послеоперационном периоде. В связи с вышеуказанным, у 50-70% пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства на яичниках бесплодие не излечивается, что приводит к необходимости проведения экстракорпорального оплодотворения [8,15].

Одним из направлений достижения стойкой нормализации функции гипоталамо-гипофизарной системы является применение оксида азота, под влиянием которого наступает усиление активности ферментов углеводного обмена - глюкозо-6 фосфат-дегидрогеназы с накоплением 2,3-дифосфогликозида, а также никотин-аденин-динуклеотидфосфата-N<sub>2</sub>, который является донором протонов для восстановления активности антиоксидантов и перекисного окисления липидов и играет значимую роль в процессах овуляции, созревания ооцитов. Оксид азота (NO) является полифункциональным физиологическим регулятором, легко проникающим через биологические мембраны и участвующим в реализации большого количества физиологических процессов [2]. Для синтеза NO необходимо наличие субстратов (L-аргинин) и кофакторов (кислород, никотинамидадениндинуклеотидфосфат - NADPH), тетрагидробиоптерином - BH<sub>4</sub>), гем и флавины, а также присутствие оксидазотных синтаз - (Nitric Oxide Synthase - NOS). Под воздействием большого количества кальция активируется эндотелиальная NOS (e-NOS), благодаря чему происходит синтез эндотелиального NO, который диффундирует в гладкомышечные сосудистые клетки, где связывает гемрастворимые гуанилатциклазы, активируя последние [14,22].

Гормональная активность L-аргинина обусловлена повышением выделения инсулина, в результате чего повышается активность PI- и Akt-киназ и e-NOS, гормона роста, который также повышает активность e-NOS и PI- и Akt-киназы через IRS-1 и, уменьшая количество свободных радикалов, наряду с повышением активности антиоксидантной системы, стимулирует продукцию пролактина, глюкагона, адреналина и норадреналина. Применение L-аргинина вызывает регулирующее воздействие на иммунные факторы и уменьшает количество послеоперационных осложнений [17].

Целью исследования явилось создание модели СПКЯ и спаечного процесса у крыс линии Вистар, проведение сравнительной оценки использования радиоволновой энергии, аргоноплазменной коагуляции, общепринятых методик профилактики развития спаечного процесса и противоспаечного препарата «Intercoat» у крыс линии Вистар с моделью СПКЯ и спаечного процесса для последующего использования данных методик лечения у пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием. Проведение сравнительной оценки эффективности использования радиоволновой энергии, аргоноплазменной коагуляции во время лапароскопического лечения пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием с использованием общепринятых методик профилактики развития спаечного процесса, противоспаечного препарата «Intercoat» и комплекса реабилитации (L-аргинина, стимуляции функции маточных труб по методике В.М.Стругацкого) для устранения эндотелиальной дисфункции и нормализации транспортной функции маточных труб и общепринятых методов послеоперационного ведения.

**Материал и методы.** Объект экспериментальных исследований представлен 56 половозрелыми самками крыс линии Вистар в возрасте 5 месяцев со средним весом 230 г. Все животные были разделены на 4 группы по 14 животных в каждой. У 42 животных (1-й, 2-й, 3-й групп) был смоделирован синдром поликистозных яичников по А. Ruiz [27]. Метод был избран, как таковой, что вызывает у самок крыс все признаки СПКЯ, кроме инсулинорезистентности. У 42 животных I, II, III групп при лапаротомном вмешательстве, выполненном на 8 сутки после начала приема мифепристона, оценивали размер яичников и их соответствие модели синдрома поликистозных яичников. При лапаротомном вмешательстве был также смоделирован спаечный процесс по методике А. S. Durmus et al. [21].

У 14 самок крыс IV (контрольной) группы модель синдрома поликистозных яичников и спаечного процесса не создавалась. Им выполнялось «ложное» лапаротомное вмешательство с изучением степени развития спаечного процесса на 7 сутки после операции по шкале Мынбаева А.А. (1992) – у 7 крыс, а 7 самок спаривались на 7 сутки и на 18 сутки после

спаривания выводились из эксперимента с изучением количества эмбрионов и желтых тел. Показатели развития послеоперационного спаечного процесса и количества эмбрионов и желтых тел у самок IV группы были контролем для аналогичных показателей у самок I, II, III групп. Оперативные вмешательства на животных проводились в условиях операционной вивария Института криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины с соблюдением правил асептики, антисептики и адекватным обезболиванием.

Эксперименты на животных выполняли согласно положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1985).

У 14 животных I группы – с моделью синдрома поликистозных яичников и спаечного процесса выполнялась резекция 1/3 яичников с применением радиоволновой энергии мощностью 20 Вт (радиохирургический блок «Надия 120 РХ» - Украина), с длиной волны 3,5 МГц. Профилактика развития спаечного процесса в брюшной полости крыс I группы проводилась введением физиологического раствора 0,9% NaCl – 1,0 мл с 1 мг дексаметазона. В дальнейшем 7 крыс выводились из эксперимента через 7 суток после операции с изучением наступления у них спаечного процесса с оценкой его по шкале Мынбаева О.А. (1992), а 7 крыс спаривались с самцами и на 18 сутки после спаривания выводились из эксперимента с изучением количества эмбрионов и желтых тел. У 14 животных II группы – с моделью синдрома поликистозных яичников и спаечного процесса, выполняли подобное хирургическое вмешательство как у крыс I группы с последующим применением противоспаечного геля «Intercoat» - по 0,3 мл на поверхность яичника вместо раствора дексаметазона. В дальнейшем 7 крыс выводили из эксперимента спустя 7 суток после операции с изучением наступления у них спаечного процесса с оценкой его по шкале Мынбаева О.А. (1992), а 7 крыс на 7 сутки послеоперационного периода спаривались с самцами и на 18 сутки после спаривания выводились из эксперимента с изучением количества эмбрионов и желтых тел. У 14 животных III группы с моделью синдрома поликистозных яичников и спаечного процесса выполняли резекцию 1/3 яичников ножницами с применением для гемостаза яичников аргоноплазменной коагуляции мощностью 20 Вт аппаратом «Beamer - 2» (США) с последующим применением противоспаечного геля «Intercoat» – по 0,3 мл на поверхность яичника; в дальнейшем 7 крыс выведены из эксперимента через 7 суток после операции с изучением наступления у них спаечного процесса с оценкой по шкале Мынбаева О.А. (1992), а 7 крыс на 7 сутки послеоперационного периода спаривались с самцами и на 18 сутки после спаривания выводились

из эксперимента с изучением количества эмбрионов и желтых тел.

Проводили гистологическое исследование удаленных яичников, спаек, маточных рогов, оценивали место резекции яичника, количество генеративных элементов яичника. Для морфологических исследований применяли микроскопы XSP-139BP (Япония), CS01-200 Digital Microscope (Китай) с программным обеспечением CoolingTeach. Гистологическое исследование проводили в отделе патоморфологии Института криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины.

Под наблюдением находились 90 пациенток с СПКЯ, в т.ч. с трубно-перитонеальным фактором – 61 (67,8%) больная. Пациентки были разделены на 3 группы по 30 женщин в каждой, в III группе, где применялась аргоноплазменная коагуляция аппаратом «Beamer-2» (США) количество пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием составило 21 (70%). Пациенткам I и II групп выполнена лапароскопическая резекция 1/3 яичников с использованием радиоволновой энергии прибора «Надия 120 РХ» - Украина длиной волны 3,5 МГц, в режиме «резание», мощностью 60 Вт, сальпингоовариолизис и пластика маточных труб по методике Брюа с использованием радиоволновой энергии в режиме «коагуляция». При этом 30 пациенткам I группы проводилась общепринятая методика интра- и послеоперационного ведения, а пациенткам II группы интраоперационно вводился противоспаечный препарат «Intercoat», а также с 1 дня после вмешательства они получали L-аргинин (тивортин) в течение 35 дней и стимуляцию маточных труб по методике В.М. Стругацкого (2005) – 20 процедур. Пациенткам III группы выполнялось оперативное вмешательство по общепринятой методике с использованием сальпингоовариолизиса, сальпингостомии и лигатурной методики сальпингопластики (монокрил 4/0), для и гемостаза яичников – аргоноплазменной коагуляции мощностью 60 Вт, интраоперационно вводился противоспаечный препарат «Intercoat», с 1-го дня после вмешательства они получали L-аргинин (тивортин) в течение 35 дней и стимуляцию маточных труб по методике В.М. Стругацкого (2005) – 20 процедур. Полученные результаты сравнивались с показателями фертильности 30 здоровых женщин – 80%.

Для статистических расчетов и обработки данных использовали компьютерную программу Statgraphics 2.1.

**Результаты и их обсуждение.** Данные макроскопической оценки спаечного процесса по классификации А.А. Мынбаева (1992) и признаков СПКЯ по результатам вскрытия крыс I-IV групп на 7 сутки после операции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Оценка спаечного процесса и признаков СПКЯ у крыс Вистар

Группа	I n=7		II n=7		III n=7		IV n=7	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Степень спаечного процесса								
0	-	-	-	-	1	14,3	2	28,6
I	-	-	4	57,1	6	85,7	5	71,4
II	-	-	2	28,6	-	-	-	-
III	3	42,86	1	14,3	-	-	-	-
IV	4	57,14	-	-	-	-	-	-
Отдельные проявления								
Конгломерат	4	57,1	1	14,3	-	-	-	-
Спайки кишечника	4	57,1	-	-	-	-	-	-
Спайки 1/2 поверхности яичника	2	28,6	2	28,6	2	28,6	1	14,3
Спайки всей поверхности яичника	5	71,5	-	-	-	-	-	-

Как следует из данных таблицы 1, применение радиоволновой энергии и общепринятых методов профилактики развития спаечного процесса приводит к развитию спаечного процесса III степени у 42,86%, а IV степени – у 57,14% животных I группы. Кроме этого у 57,1% животных этой I группы наблюдалось развитие конгломератов и спайки между петлями кишечника, а у 71,5% животных отсутствовала визуализация яичников в виду сращений всей их поверхности. Применение противоспаечного препарата «Intercoat» приводит к снижению выраженности спаечного процесса III степени до 14,3%, отсутствию развития спаечного процесса IV степени, развитию у 57,1% животных спаечного процесса I степени и II степени – у 28,6% самок.

При этом в брюшной полости животных II группы не обнаруживались спайки кишечника, а конгломераты развились у 14,3% животных, что говорит о достаточно высоком притивоспаечном свойстве препарата

«Intercoat». Замена вида энергии (радиоволновой на аргоноплазменную коагуляцию) при операциях у животных III группы при использовании одного и того же противоспаечного препарата привело к отсутствию развития спаечного процесса II, III и IV степени. Спаечный процесс I степени развился у 85,7% животных, спайки 1/2 яичника развились у 26,8% животных, что недостоверно отличалось от показателей развития спаечного процесса у животных контрольной группы – 71,4% и 14,3% соответственно. Вышеуказанные результаты эксперимента у животных III группы свидетельствуют о минимальной травматичности аргоноплазменной коагуляции, что сопровождается незначительным развитием спаечного процесса.

Показатели изучения массовых коэффициентов яичников и матки у исследуемых животных приведены в таблице 2.

Таблица 2. Массовые коэффициенты половых органов самок крыс исследуемых групп, г/100 г, M±m

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Массовые коэффициенты яичников	0,74±0,0054*	0,68±0,0035*	0,71±0,0042*	0,042±0,0039
Массовые коэффициенты матки	0,235±0,040	0,253±0,037	0,247±0,029	0,244±0,035

примечание: \* – достоверность различия с контрольной группой, p<0,05

Таблица 3. Показатели генеративных элементов яичников самок крыс исследуемых групп, M±m

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Кистозные полости	3,1±0,2	4,2±0,4	8,1±1,1	-
Примордиальные фолликулы	631,2±52,2	628,1±49,3	829,7±36,2	851,5±56,8
Растущие фолликулы	25,4±2,5*	21,8±2,1*	49,4±4,2	52,3±1,3
Атретические фолликулы	635,8±62,1	681,3±2,5	827,2±52,4	853,5±61,1

примечание: \* – достоверность различия с контрольной группой, p<0,05

Данные таблицы 2 свидетельствуют об эффективности метода A. Ruiz [21] в создании модели СПКЯ у подопытных животных.

Данные, полученные при изучении генеративных элементов яичников у оперированных животных, представленные в таблице 3 выявили, что воздействие на яичники радиоволновой энергии привело к достоверному уменьшению количества кистозных образований, примордиальных, растущих и атретичных фолликулов. Применение же аргоноплазменной коагуляции для гемостаза яичников вызвало недостоверные изменения их количества, что может свидетельствовать о наиболее бережном влиянии на ткани яичников аргоноплазменной коагуляции в сравнении с радиоволновой энергией.

Данные, выявленные при изучении количества плодов и желтых тел у подопытных животных на 18 сутки после спаривания, представлены в таблице 4.

Как следует из данных таблицы 4, использование радиоволновой энергии привело к достоверному снижению количества желтых тел и эмбрионов у животных первой и второй групп. Использование аргоноплазменной коагуляции и противоспаечного препарата «Intercoat» привело к недостоверному уменьшению количества

желтых тел и эмбрионов, что подтверждает ее наиболее бережное воздействие на овариальный резерв яичников.

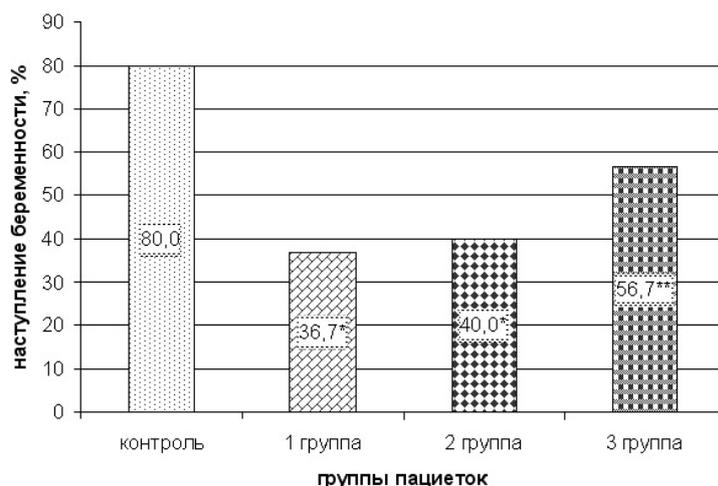
При изучении катамнеза 90 пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием через 1 год после окончания курса реабилитации нами получены данные о восстановлении репродуктивной функции пациенток контрольной и трех клинических групп – представлены на рисунках 1 и 2.

Как видно из данных рис. 1, использование радиоволновой энергии при лечении пациенток с СПКЯ и трубно – перитонеальным бесплодием, общепринятых методов профилактики развития спаечного процесса достоверно снижает репродуктивную функцию пациенток до 36,7%, введение в комплекс лечения аппликации геля «Intercoat» и комплекса реабилитации повышает эффективность лечения в 1,1 раза, а использование резекции 1/3 яичников с последующей аргоноплазменной коагуляцией яичников, аппликация геля «Intercoat» и использование комплекса реабилитации у пациенток III клинической группы в 1,4 раза повышает эффективность лечения по сравнению с эффективностью во II клинической группе и приводит к недостоверному снижению количества спонтанной беременности – в 1,4 раза ( $p>0,05$ ) по сравнению с показателями фертиль-

Таблица 4. Средние статистические показатели количества плодов и желтых тел у подопытных животных,  $M \pm m$

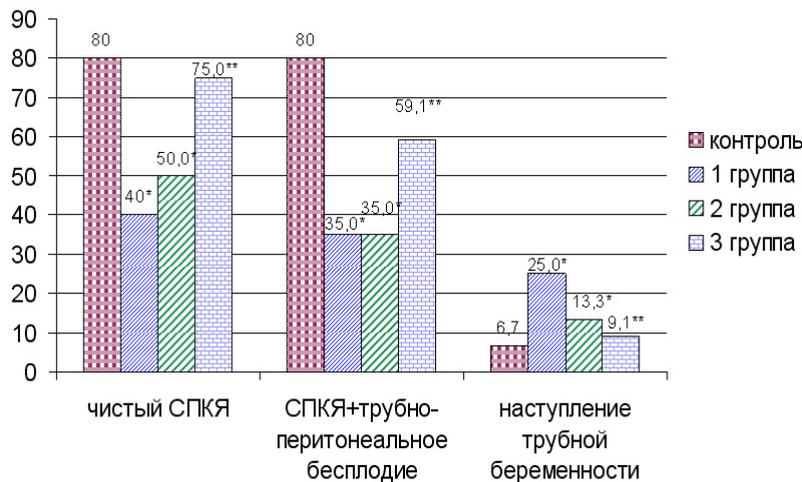
Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Количество плодов	2,0±1,0*	6,0±1,0*	9,0±2,0	10,0±2,0
Количество желтых тел	7,0±2,0*	8,0±1,0*	11,0±3,0	14,0±2,0

примечание: \* - достоверность различия с контрольной группой  $p<0,05$



примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p>0,05$

Рис. 1. Диаграмма наступления беременности в зависимости от вида применявшегося лечения: I группа – радиоволновая резекция и общепринятые методики профилактики спаечного процесса и реабилитации; II группа - радиоволновая резекция, аппликация “Intercoat”, L-аргинин, стимуляция маточных труб; III группа – резекция с аргоноплазменной коагуляцией, аппликация “Intercoat”, L-аргинин, стимуляция маточных труб



примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p > 0,05$

Рис. 2. Диаграмма наступления маточной и внематочной беременности в зависимости от сопутствующей патологии и методики лечения

ности женщин контрольной группы. Зарегистрировано 80% наступления спонтанных беременностей у пациенток контрольной группы и 56,7% – у пациенток III группы.

Как видно из данных рис.2, использование аргоноплазменной коагуляции, препарата «Intercoat» и комплекса реабилитации у пациенток III клинической группы привело к достоверному снижению в 1,1 раза наступлению беременности у пациенток с «чистым» СПКЯ. При наличии у пациенток СПКЯ и сопутствующего трубно – перитонеального бесплодия эффективность лечения пациенток в I и II клинических группах снизилась, достоверно, в 2,0 и 1,6 раза соответственно. Использование радиоволновой энергии, общепринятых методов реабилитации и предложенного нами способа реабилитации в I и II клинических группах привело к достоверному ухудшению эффективности лечения. Использование аргоноплазменной коагуляции, противоспаечного препарата «Intercoat» и разработанного способа реабилитации позволило получить 59,1% эффективности лечения пациенток III клинической группы, что в 1,4 раза достоверно отличалось от показателей фертильности женщин контрольной группы. При анализе данных наступления трубной беременности у пациенток I, II и III групп нами отмечено достоверное ее увеличение у пациенток I и II групп – в 3,7 и 2,0 раза соответственно по сравнению с контрольной группой и отсутствие достоверной разницы данного показателя у пациенток III клинической группы – 9,1% по сравнению контрольной группой – 6,7%.

## Выводы

1. Разработанная в эксперименте модель СПКЯ и спаечного процесса у самок крыс линии Вистар соответствует описанной в литературе и может служить моделью наличия вышеуказанной патологии у женщин.
2. Использование радиоволновой энергии при выпол-

нении резекции 1/3 яичников у самок крыс с моделью СПКЯ и спаечного процесса при использовании общепринятого метода профилактики развития спаечного процесса приводит к формированию спаечного процесса III степени у 42,86%, IV степени – у 57,14% самок крыс и формированию грубых спаек в брюшной полости животных, что свидетельствует о неэффективности общепринятых методов профилактики спаечного процесса.

3. Использование радиоволновой энергии при выполнении резекции 1/3 яичников у самок крыс с моделью СПКЯ и спаечного процесса при использовании противоспаечного препарата «Intercoat» препятствует развитию спаечного процесса IV степени, снижает развитие спаечного процесса III степени в 2,9 раза и приводит к формированию спаечного процесса I степени у 57,1% и II степени – у 28,6% животных.

4. Использование радиоволновой энергии при выполнении резекции 1/3 яичников у самок крыс с моделью СПКЯ и спаечного процесса при использовании противоспаечного препарата «Intercoat» в 3 раза повышает количество плодов у самок крыс в сравнении с использованием того же вида энергии и общепринятого метода профилактики развития спаечного процесса.

5. Использование для гемостаза яичников аргоноплазменной коагуляции и противоспаечного препарата «Intercoat» препятствует развитию спаечного процесса II, III, IV степени, однако приводит к развитию спаечного процесса I степени у 85,7% животных, что лишь в 1,2 раза больше, чем у животных контрольной группы и свидетельствует о наименьшем повреждающем действии аргоноплазменной коагуляции в сравнении с радиоволновой энергией.

6. Использование для гемостаза яичников аргоноплазменной коагуляции и противоспаечного препарата «Intercoat» в 1,5 раза повышает эффективность лечения

самок крыс с моделью СПКЯ и спаечного процесса в сравнении с использованием радиоволновой энергии и идентичного противоспаечного препарата.

7. Наличие у пациенток только СПКЯ снижает их репродуктивную функцию в 2,1 раза, наличие СПКЯ и сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия снижает в 2,5 раза, а наличие СПКЯ, наружного генитального эндометриоза, трубно-перитонеального фактора бесплодия снижает в 3,3 раза репродуктивную функцию пациенток после лапароскопического лечения и послеоперационной реабилитации

8. Использование противоспаечного препарата «Intercoat» и предложенного способа реабилитации у пациенток с СПКЯ и при его сочетании с трубно-перитонеальным бесплодием в 1,3 раза повышает количество пациенток с восстановленной репродуктивной функцией.

9. Использование аргоноплазменной коагуляции и лигатурной пластики маточных труб в 2,1 раза повышает эффективность лечения пациенток с СПКЯ и при его сочетании с трубно-перитонеальным бесплодием в сравнении с использованием радиоволновой энергии и пластики маточных труб по Брюа.

10. Использование аргоноплазменной коагуляции, лигатурной пластики маточных труб и разработанного способа интраоперационного и послеоперационного ведения позволяет снизить в 2,0 раза количество пациенток с развившейся в послеоперационном периоде трубной беременностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганжий И.Ю. Новые технологии в хирургическом лечении доброкачественных опухолей яичников при синдроме поликистозных яичников с использованием генератора биологической сварки тканей. Харьковська хірургічна школа 2011; 3(48): 118-20.
2. Грищенко В.И. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия. Медицинские аспекты здоровья женщины 2010; 1: 5-13.
3. Грищенко В.І., Козуб М.І., Лоскутов В.М., Романова О.О. Синдром полікістозних яєчників. В кн.: Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників. Розд. 4. Синдром полікістозних яєчників: Навчальний посібник для лікарів-інтернів і слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Х.: Оберіг; 2009: 221-85.
4. Дубоссарская З.М., Падалко Л.И., Дубоссарская Ю., Пузий А.Н. Проблема спайкообразования в гинекологической практике. В кн.: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: 2012: 167-9.
5. Запорожан В.М., Полякова Е.А. Гени-кандидаты синдрома полікістозних яєчників. В кн.: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: 2011: 369-72.
6. Квашенко В.П., Сапожак И.Н. Особенности клинической характеристики женщин, страдающих бесплодием на фоне СПКЯ. В кн.: Венцківський Б.М., ред.

Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: Интермед; 2008: 412-15.

7. Кравчук Т.А., Наумова В.Я., Виноходова Е.М. и др. Достижения эндоскопической хирургии в диагностике и терапии женского бесплодия. В кн.: Сухих Г.Т., Адамян Л.В., ред. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Сборник. М.: 2010: 200-1.
8. Краснопольская К.В., Булычева Е.С., Горский С.Л. Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального лечения. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 49-52.
9. Краснопольский В.И., Горский С.Л., Кабанова Д.И. Состояние фолликулярного резерва и андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников. Российский вестник акушера-гинеколога 2009; 5: 26-34.
10. Мананникова Т.Н., Попов А.А., Рамазанов М.Р. и др. Применение противоспаечных средств у гинекологических больных со спаечным процессом. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: 2010: 202-3.
11. Мишиева Н. Оптимизация лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников. Врач 2008; 5: 71-5.
12. Морчиладзе А.З. Применение ингибитора ароматазы летрозола для индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников. Журнал акушерства и женских болезней 2011; 2: 52-7.
13. Радзинский В.Е., Духин А.О., Алеев И.А. Неудачи репродуктивной хирургии: новый взгляд на старую проблему. В кн.: Сухих Г.Т., Адамян Л.В., ред. Технологии XXI века в гинекологии: Сборник. М.: 2008: 173-4.
14. Регада М.С., Бойчук Т.М., Бондаренко Ю.І., Регада М.М. Запалення – типовий патологічний процес. 2-е вид. Львів: 2013.
15. Сімрок В.В., Сімрок-Старчева Д.В., Бахтізін А.В., Міщенко М.В. Вплив різних методів оперативного втручання на оваріальний резерв яєчників. Таврический медико-биологический вестник 2011; 14 (3,ч. 1): 229-30.
16. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: 2012: 2-12.
17. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. Укр. Мед. Журнал 2011; 10: 1-12.
18. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Балахонова Т.В. Синдром поликистозных яичников как фактор риска формирования эндотелиальной дисфункции. Проблемы репродукции 2008; 2: 40-4.
19. Bagos P.G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a metaanalysis. Mol. Hum. Reprod. 2009; 15(1): 19-26.
20. Consensus on treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Group. Hum. Reprod. 2008; 23(3): 462-77.

21. Durmus A.S., Yildiz H., Yaman I., Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intra-abdominal adhesions in rats: uterine horn models. *CLINICS* 2011; 66(7): 1247-51
22. Hefferman K.S., Vieira V.J., Valentine R.J. Microvascular function and ageing L - arginine, tetrahydrobiopterin and the search for the fountain of vascular youth. *J. Physiol.* 2008; 586: 2041-42.
23. Luco E., Mencaglia E. Laparoscopic tubal surgery. In: Mencaglia L., Minelli L., Wattiez A. *Manual of gynecological laparoscopic surgery*. 2nd ed. Tuttingen: 2010: 103-13.
24. Moini A., Eslami B. Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common diseases. *J. Assist. Reprod. Gen.* 2009; 26(2-3): 123-7.
25. Orvieto R., Nahum R., Meltzer R. et al. Ovarian stimulation in polycystic ovary syndrome patients: the role of body mass index. *Reprod. Biomed. Online.* 2009; 18(3): 333-6.
26. Pritts E.A. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Current Opinion Obstet. Gynecol.* 2010; 22(4): 289-94.
27. Ruiz A., Aguilar R., Tebar M., Gaytan F., Sanchez-Criado J.E. RU486-treated rats show endocrine and morphological responses to therapies analogous to responses of women with polycystic ovary syndrome treated with similar therapies. *Biol. Reprod.* 1996; 55: 1284-91.
28. Tannys D. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010; 111 (1): 95-100.
29. Trew G., Cooke I., Lower A., McVeigh E. Post-operative abdominal adhesions-awareness of UK gynaecologists – a survey of members of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Gynecol. Surg.* 2009; 6 (1): 25-37.

## SUMMARY

### EXPERIMENTAL BASIS AND COMPARISON OF CLINICAL USE RADIO FREQUENCY ENERGY ARGON PLASMA COAGULATION, ADHESIONS PREPARATION «INTERCOAT» COMPLEX AND REHABILITATION AFTER LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY AND TUBAL-PERITONEAL INFERTILITY

**Kozub N., Sokol M.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Obstetrics and Gynecology number 2, Kharkiv, Ukraine*

Aim of this study was to evaluate the efficiency of the use of radio wave energy and argon plasma surgery, use of «Intercoat» for the prevention of adhesions and use of rehabilitation complex (L-arginine, electrical stimulation of the fallopian tubes) in the treatment of patients with PCOS and tubal-peritoneal infertility. Experimental studies on 56 female rats of Wistar and clinical studies of 90 patients with PCOS and tubal-peritoneal infertility were undergone.

Use of argon plasma coagulation for ovarian hemostasis characterized by the smallest damaging effect. Application adhesions barrier «Intercoat» prevents the development of adhesions II, III, IV degree. Use of argon plasma coagulation and ligature tuboplasty 2.1 times increases recovery of reproductive function in women with PCOS. Developed method of intraoperative and postoperative management reduces 2 times the number of patients who develop subsequent tubal pregnancy.

**Keywords:** PCOS, tubal-peritoneal infertility, laparoscopic treatment, adhesions prevention, rehabilitation of reproductive function.

## РЕЗЮМЕ

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОВОЛНОВОЙ ЭНЕРГИИ, АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КООГУЛЯЦИИ, ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ПРЕПАРАТА «INTERCOAT» И КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

**Козуб Н.И., Сокол М.П.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии №2, Харьков, Украина*

Целью исследования явилась оценка эффективности использования радиоволновой и аргоноплазменной хирургической энергий, применения препарата «Intercoat» для профилактики спаечного процесса и комплекса реабилитации (L-аргинин, электростимуляция маточных труб) при лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и трубно-перитонеальным бесплодием. Проведены экспериментальные исследования на 56 самках крыс линии Вистар и клинические исследования 90 пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием. Использование для гемостаза яичников аргоноплазменной коагуляции характеризуется наименьшим повреждающим действием. Применение противоспаечного препарата «Intercoat» препятствует развитию спаечного процесса II, III, IV степени. Использование аргоноплазменной коагуляции и лигатурной пластики маточных труб в 2,1 раза повышает уровень восстановления репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ, а разработанный способ интраоперационного и послеоперационного ведения позволяет снизить в 2 раз количество пациенток с развившейся в последующем трубной беременностью.

## რეზიუმე

რადიოტალღური ენერგიის, არგონოპლაზმური კოაგულაციის, მუცლის ღრუში შეხორცებითი პროცესის წარმოქმნის საწინააღმდეგო პრეპარატ “Intercoat”-ის კლინიკური გამოყენების და პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომითა და მილისმიერი უნაყოფობით დაავადებული პაციენტების ლაპარასკოპიული მკურნალობის შემდგომი სარეაბილიტაციო კომპლექსის ექსპერიმენტული დასაბუთება და შედარებითი შეფასება

ნ. კოზუბი, მ.სოკოლი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემიის (ხდგსა)  
მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრა №2. უკრაინა, ხარკოვი

გამოკვლევა მიზნად ისახავდა რადიოტალღური და არგონოპლაზმური ქირურგიული ენერგიის, “Intercoat”-ის, როგორც შეხორცებითი პროცესის განვითარების საწინააღმდეგო პრეპარატის და სარეაბილიტაციო კომპლექსის (L-არგინინი, საშვილოსნოს მიღების ელექტროსტიმულაცია) გამოყენება პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში. ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარებულია Wistar-ის ხაზის 56 მდედრი ვირთაგვავაზე, ხოლო კლინიკური კვლევა – 90 პაციენტზე, დაავადებული პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომითა და მილისმიერი უნაყოფობით. საკვერცხეების ჰემოსტაზისათვის არგონოპლაზმური კოაგუ-

ლაციის გამოყენება ხასიათდება ნაკლებდამაზიანებელი მოქმედებით. შეხორცებების საწინააღმდეგო პრეპარატ “Intercoat”-ის გამოყენება აფერხებს II, III, IV ხარისხის შეხორცებითი პროცესის განვითარებას. არგონოპლაზმური კოაგულაციისა და საშვილოსნოს მიღების ლიგატურული პლასტიკის გამოყენება 2.1-ჯერ ზრდის რეპროდუქციული ფუნქციის აღდგენას პაციენტებში პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომით, ხოლო პაციენტის ინტრაოპერაციული და ოპერაციის შემდგომი მართვის შემუშავებული მეთოდის გამოყენება 2-ჯერ ამცირებს პაციენტების რაოდენობას მომავალში საშვილოსნოს მილის ორსულობით.

## PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL AND BIOLOGICAL EVALUATION OF *DAPHNE GLOMERATA* EXTRACTS

Tabidze B., Moshiashvili G., Tabatadze N., Aneli J., Mshvildadze V.

Tbilisi State Medical University; I.Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia

Genus *Daphne* (Fam. *Thymelaeaceae*) consists of about 50 species around the world. High antitumor activity (against human colon and lung cancer cell lines as well as against human histiocytic lymphoma and human promyelocytic leukemia cell lines) of diterpens(dapnanes) and triterpens of different species of *Daphne* is well known [3,4,10]. Recently, a potent inhibitory activity against DNA topoisomerase I of daphnanes was described [9]. 30 compounds, including eight daphnane diterpenes, nine coumarines, six lignans, five phenylpropanoid derivatives,  $\beta$ -sitosterol and p-hydroxy benzonate were isolated from the root barks of *Daphne tangutica* Maxim., a traditional Tibetan herb medicine [5]. Significant anti-HIV-1 activities of diterpens from *Daphne acutiloba* Rehd. was shown by Chinese scientists [8].

In Georgian flora Gen. *Daphne* L. (Fam. *Thymelaeaceae*) is presented with 3 sections:

*Daphne* L. (including 6 species), *Laureola* Meisn. and *Daphnanthes* C. A. Mey.

*Daphne glomerata* Lam. is small and naked shrub (around 50 cm); The stems of the plant are thick with grey bark. The plant is grown 1,800-2500 m above sea level, on the alpine and subalpine mountain zone. *Daphne glomerata* Lam. is spread all of the regions of Georgia.

*Daphne glomerata* Lam. is a toxic plant, has a nice, pink and aromatic flowers, which can be used as a decorative flower [1]. The crude extract and ointment from leaves of the plant can be used as an analgesic for the treatment of rheumatism, neuralgia and podagra [2].

The goal of the work was a preliminary phytochemical and cytotoxic evaluation of leaves and stem extracts from *Daphne glomerata*. This kind of study was conducted on this species for the first time.

**Material and methods.** The MeOH dry extracts of the leaves and stems of *Daphne glomerata* L. were analysed by TLC and HPLC-DAD-MS. The dominant compounds of terpenic (Di- and triterpens) nature were detected in less and medium polar solvent systems on the base of TLC as well as by HPLC-MS. The minor phenol composition was determined on the base of their UV absorption by HPLC.

The Resazurin and Hoechst tests were applied for the evaluation of cytotoxic activity (against the human lung carcinoma A549, human colon adenocarcinoma DLD-1 and skin fibroblast WS1 cell lines) of the extracts. The concentration inhibiting 50% of cell growth ( $IC_{50}$ ) in  $\mu\text{g/ml}$  was determined. The significant anticancer activity was shown against the human lung carcinoma A549 ( $<1,563 \mu\text{g/ml}$ ). The extracts were less specific toward the human colon adenocarcinoma DLD-1 ( $>200 \mu\text{g/ml}$ ). The moderated cytotoxicity was detected in the case of skin fibroblast WS1 cell lines only in *Resazurin* assays (no toxicity was observed in Hoechst tests). The obtained results directs us to isolation the biological markers from the tested extracts.

#### Experimental.

**General.** HPLC-APCI-MS analyses were performed on an Agilent LC 1100 series system (degasser, quaternary

pump, automatic injector, column thermostat and diode array detector)/G1946 VL MS with an APCI source in positive mode. Analytical separations were performed on a  $4.6 \times 150 \text{ mm}$  Zorbax Eclipse C18 reversed-phase column ( $5 \mu\text{m}$  particle size) with  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$  system. The gradient was set to 10-100% organic in 45 minutes, followed by 5 minutes at 100% organic. The flow rate was set to 1.0 mL/min and the column oven was set to  $25^\circ\text{C}$ . Solvents were purchased from Fischer (Canada). TLC plates (aluminum sheets of ultra-pure silica gel  $250 \mu\text{m}$ , with indicator  $F_{254}$ ) and ultra-pure silica gel ( $40\text{-}63 \text{ mm}$ ) were supplied from Silicycle (Canada). Good TLC conditions for visualization of composition of the extracts were  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH } 15:1$  or  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O } 26:14:3$  developed with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20% in MeOH followed by heating at  $100^\circ\text{C}$  and observation at  $365 \text{ nm}$  under UV light.

**Plant material and extraction.** The leaves and stems of *Daphne glomerata* was collected in Akhmeta region of Georgia and voucher specimen has been deposited at the pharmacobotanic department of the Institute of the Pharmacochimistry (voucher specimen number 31712 TGM Herbarium of Georgian National Museum, Direction of Natural History).

Extraction of the dried leaves and stems was realized by MeOH during 1.5 h, four times, at  $40^\circ\text{C}$ , in an ultrasonic bath. After evaporation of organic solvent, the dry extracts (yield for leaves extract was 12.3% and 14.6% for the stems extract) were analysed by TLC and HPLC-DAD-MS techniques (Fig. 1, 2).

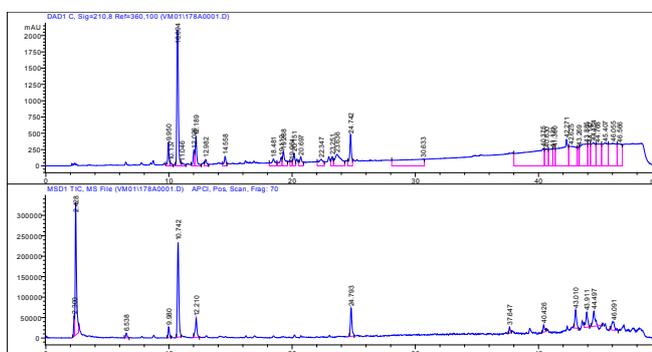


Fig. 1. HPLC chromatogram (UV-MS) of leaf's extract from *Daphne glomerata*

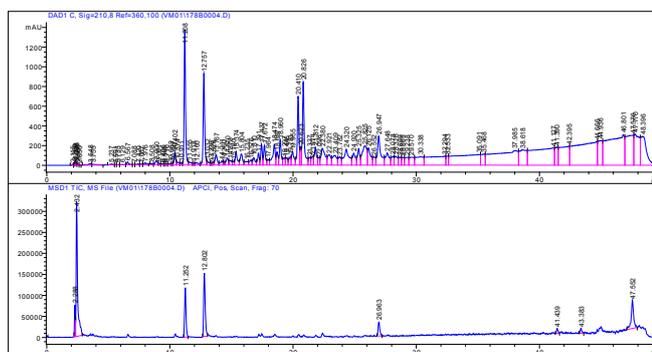


Fig. 2. HPLC chromatogram (UV-MS) of stem's extract from *Daphne glomerata*

Table. Cytotoxic activity ( $IC_{50}$ ) of the extracts in  $\mu\text{g/ml}$

	Resazurine	Resazurine	Resazurine	Hoechst	Hoechst	Hoechst
	A-549	DLD-1	WS-1	A-549	DLD-1	WS-1
<b>Etoposide</b>	1,3±0,9 $\mu\text{M}$	3,6±0,9 $\mu\text{M}$	10±5 $\mu\text{M}$	3,0±0,2 $\mu\text{M}$	1,7±0,2 $\mu\text{M}$	14±3 $\mu\text{M}$
<b>Leaves extr.</b>	<1,563 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	11±6 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$
<b>Stems extr.</b>	<1,563 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	5 ± 4 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$	>200 $\mu\text{g/ml}$

**Cell culture.** The human lung carcinoma A549 (#CCL-185), human colon adenocarcinoma DLD-1 (#CC1-221) and skin fibroblast WS1 (#CRL-1502) cell lines were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, U.S.A.). Cells lines were grown in minimum essential medium containing Earle's salts (Mediatech Cellgro®, Herndon, U.S.A.), supplemented with 10% fetal calf serum (Hyclone, Logan, U.S.A.), 1×solution of vitamins, 1 × sodium pyruvate, 1 × non-essential amino acids, 100 IU of penicillin and 100  $\mu\text{g/ml}$  of streptomycin (Mediatech Cellgro®). Cells were cultured at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5%  $\text{CO}_2$ .

**Cytotoxicity assay.** Exponentially growing cells were plated in 96-well microplates (Costar, Corning Inc.) at a density of  $5 \times 10^3$  cells per well in 100  $\mu\text{L}$  of culture medium and were allowed to adhere for 16 h before treatment. Increasing concentrations of each compound in MeOH (Sigma–Aldrich) were then added (100  $\mu\text{L}$  per well) and the cells were incubated for 48 h. The final concentration of MeOH in the culture medium was maintained at 0.5% (v/v) to avoid solvent toxicity. Cytotoxicity was assessed using resazurin on an automated 96-well Fluoroskan Ascent F1\_ plate reader (Labsystems) using excitation and emission wavelengths of 530 nm and 590 nm, respectively [6]. Fluorescence was proportional to the cellular metabolic activity in each well. Survival percentages were defined as the fluorescence in experimental wells compared to that in control wells after subtraction of blank values. Cytotoxicity results were expressed as means  $\pm$  standard deviation and represent the concentration inhibiting 50% of cell growth ( $IC_{50}$ ). Additionally the Hoechst DNA count method was applied [7].

Each experiment was carried out three times in triplicate. Etoposide was used as a positive control (Table).

**Acknowledgments.** The authors Acknowledge Catherine Dessault for the biological tests.

## REFERENCES

- საქართველოს ფლორა, IX, მეორე გამოცემა, თბილისი, "მეცნიერება", 1984, 48-55.
- Растительные Ресурсы СССР, Fam. Peoniaceae – Thymeliaceae, Ленинград: "Наука"; 1986: 220-224.
- Bo-Young Park, Byung-Sun Minb, Kyung-Seop Ahna, Ok-Kyong Kwon, Hyouk Joung, Ki-Hwan Baec, Hyeong-Kyu Lee, Sei-Ryang Oha. Daphnane diterpene esters isolated from flower buds of *Daphne genkwa* induce apoptosis in human myelocytic HL-60 cells and suppress tumor growth

in Lewis lung carcinoma (LLC)-inoculated mouse model. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 111: 496–503.

- Feifei Li, Qian Sun, Lili Hong, Lingzhi Li, Yingying Wu, Mingyu Xia, Takshi Ikejima, Ying Peng, Shaojiang Song. Daphnane-type diterpenes with inhibitory activities against human cancer cell lines from *Daphne genkwa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2013; 23: 2500–2504.
- Li Pan, Xiao Feng Zhang, Ye Deng, Yan Zhou, Huan Wang, Li Sheng Ding. Chemical constituents investigation of *Daphne tangutica*. *Fitoterapia* 2010; 81: 38–41.
- O'Brien, J., Wilson, I., Orton, T. and Pognan, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267(17): 5421-5426.
- Rago, R.; Mitchen, J.; Wilding, G. DNA fluorometric assay in 96-well tissue culture plates using Hoeschst 33258 after cell lysis by freezing in distilled water. *Anal. Biochem.* 1990; 191: 31–34.
- Sheng Zhuo Huang, Xing Jie Zhang, Xing Yao Li, Ling Mei Kong, He Zhong Jiang, Qing Yun Mab, Yu Qing Liu, Jiang Miao Hu, Yong Tang Zheng, Yan Li, Jun Zhou, You Xing Zhao. Daphnane-type diterpene esters with cytotoxic and anti-HIV-1 activities from *Daphne acutiloba* Rehd. *Phytochemistry* 2012; 75: 99–107.
- Shixuan Zhang, Xiaona Li, Fenghong Zhang, Puwen Yang, Xiujuan Gao and Qiling Song. Preparation of yuanhuacine and relative daphne diterpene esters from *Daphne genkwa* and structure - activity relationship of potent inhibitory activity against DNA topoisomerase I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006; 14: 3888–3895.
- Zha-Jun Zhan, Cheng-Qi Fan, Jian Ding and Jian-Min Yue. Novel diterpenoids with potent inhibitory activity against endothelium cell HMEC and cytotoxic activities from a well-known TCM plant *Daphne genkwa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005; 13: 645–655.

## SUMMARY

### PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL AND BIOLOGICALEVALUATION OF *DAPHNE GLOMERATA* EXTRACTS

**Tabidze B., Moshiashvili G., Tabatadze N., Aneli J., Mshvildadze V.**

*Tbilisi State Medical University I.Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia*

The article reports on the phytochemical and biological potentials of leaves and stems of *Daphne glomerata* Lam.

(Fam. Thymelaeaceae). Study indicated that crude extracts from the leaves and stems of the plant have high biological activity. Cytotoxicity was assessed using resazurin on an automated 96-well Fluoroskan Ascent F1<sub>1</sub> plate reader (Labsystems) using excitation and emission wavelengths of 530 nm and 590 nm, respectively. High cytotoxic activity (<1,563 µg/ml) of both extracts toward lung carcinoma cell lines was elucidated. The specificity of extracts to WS-1 human fibroblast cell lines was observed.

For the first time, the profiles of compounds with terpenic and phenolic nature were described in *Daphne glomerata* leaves and stems MeOH extracts by TLC and (HPLC-DAD-MS) techniques.

**Keywords:** *Daphne glomerata*, Thymelaeaceae, cytotoxic activity, HPLC.

## РЕЗЮМЕ

### ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ФИТОХИМИЧЕСКОЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТОВ *DAPHNE GLOMERATA*

**Табидзе Б.В., Мошиашвили Г.М., Табатадзе Н.А., Анели Дж.Н., Мшвилладзе В.Д.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия*

Статья посвящена предварительному биологическому исследованию метанольных экстрактов из ветвей и листьев растений *Daphne glomerata* Lam. (сем. *Thymelaeaceae*), распространенных в альпийской и субальпийской зонах Грузии.

Для фитохимической характеристики экстрактов применены методы тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-DAD-MS). Биологическими экспериментами (в опытах *Resazurin* и *Hoechst*) в обеих экстрактах доказана значительная цитотоксическая активность (<1,53) в клетках карциномы легких.

Фитохимическими исследованиями в биологически активных экстрактах, полученных из ветвей и листьев растений *Daphne glomerata*, доказано присутствие терпеновых и фенольных соединений.

## რეზიუმე

*Daphne glomerata* ექსტრაქტების წინასწარი ფიტოქიმიური და ბიოლოგიური შეფასება

**ბ. ტაბიძე, გ. მოშიაშვილი, ნ. ტაბატაძე, ჯ. ანელი, ვ. მშვილდაძე**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

ნაშრომი ეძღვნება საქართველოში სუბალპური და ალპური საძოვრების მდელოებზე გავრცელებული მცენარე მაჯაღვერას - *Daphne glomerata* Lam. (ოჯ. *Thymelaeaceae*) ღეროებიდან და ფოთლებიდან ცალ-ცალკე მიღებული მეთანოლიანი ექსტრაქტების წინასწარ ბიოლოგიურ და ფიტოქიმიურ შესწავლას.

ექსტრაქტების ფიტოქიმიური დახასიათებისათვის გამოყენებულ იქნა თხელფენოვანი და მაღალეფექტური სითხოვანი (HPLC-DAD-MS) ქრომატოგრაფიული მეთოდები.

ორივე ექსტრაქტის ციტოტოქსიკური აქტივობის შესწავლით (*Resazurin*-ის და *Hoechst*-ის ცდებში) დადგინდა მათი მნიშვნელოვანი ციტოტოქსიკური აქტივობა (<1,53) ფილტვის კარცინომის უჯრედებზე.

ფიტოქიმიურ კვლევებზე დაყრდნობით ჩვენს მიერ პირველად იქნა ნაჩვენები *Daphne glomerata*-ს ფოთლებიდან და ღეროებიდან მიღებულ ბიოლოგიურად აქტიურ ექსტრაქტებში ტერპენული და ფენოლური შენაერთების არსებობა.

## ANALYSIS OF *PERILLA NANKINENSIS* DECNE ESSENTIAL OIL USING GAS CHROMATOGRAPHY COUPLED WITH TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY

<sup>1</sup>Shashiashvili N., <sup>2</sup>Jokhadze M., <sup>2</sup>Tushurashvili P., <sup>1</sup>Bakuridze A., <sup>1</sup>Berashvili D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy and Botany;

<sup>2</sup>L. Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia

Perilla is the genus of herbaceous plants of Lamiaceae family, originated in Eastern Asia. It is an edible plant frequently used as a fresh vegetable and as one of the most popular garnishes and food colorants in Asian countries, particularly China, Korea and Japan. Modern laboratory studies also confirm the pharmacological effects of various species of Perilla [1]. The stems of *P. frutescens* are reported to have the effects on the contraction of colon smooth muscle cells of rats with lower limb ischemic reperfusion [7]. The leaves of *P. frutescens* are proved to be detoxicant, antitussive, antipyretic and antibacterial; they are usually used as a folk medicine for treating intestinal disorders and allergies in traditional Chinese medical practice [2,5]. The essential oil of Perilla is believed to be essential part of the herb. It was claimed to have anti-inflammatory, anti-aging, anti-hyperlipidemia, antioxidative and antimicrobial activities [6]. Some species of *Perilla* have been studied and recognized for their essential oil chemical composition [9]. Apart from pharmaceutical and nutrition purposes, it was also applied to produce perfume, soap, detergents and cosmetics.

So far, no systematic study has been done on the essential oil of aerial parts of *P. nankinensis* growing in Georgia. Due to the economic importance of the essential oil from the *P. nankinensis* and the lack of detailed studies of them, our work aimed investigation of contents of essential compositions by GC-TOF/MS method.

There are a number of different ways that mass spectrometers can separate ions of different masses. Time-of-flight mass spectrometry (TOF/MS) is the simplest method of mass spectrometric measurement by the physical principle. Time-of-flight instrument possesses a number of extraordinary advantages over most other types of mass analyzer: theoretically unlimited mass range, ideal where ionization is pulsed or spatially confined, complete mass spectrum for each ionization event, high transmission, no need for scanning the ion beam, spectra can be obtained for extremely small sample amounts (<10<sup>-18</sup> mole in the most modern instruments), relatively low cost [12].

**Material and methods.** The materials of the study were the aerial parts of *P. nankinensis* collected at full flowering stage, Guria Region, Georgia. The chemical compounds in *P. nankinensis* essential oil were determined by the comprehensive one-dimensional gas chromatography,

which consisted of the 7890A gas chromatography (Agilent Technologies, USA) and a mass spectrometer type LECO. Spectral acquisition rates (up to 100 spectra per second) allow unique and automated spectral deconvolution of overlapping chromatographic peaks and better separation in the complex sample analysis. The GC oven contained two capillary columns which were connected serially via the cold-jet modulator. The column set used a primary column of dimensions 15 m×0.25 mm i.d×0.20 μm film thickness RTX-5 (coated with 5% diphenyl and 95% dimethyl polysiloxane) phase serially coupled to a second column with dimensions 1.69 m×0.10 mm i.d×0.10 μm film thickness RTX-50 (Crossbond® 50% diphenyl/50% dimethyl polysiloxane) phase. Both had its temperature programmed from 45°C (held for 2.5 min) to 120°C (held for 1 min) at a rate of 5.0°C/min for the first column, then to 200°C (held for 0.5 min) at a rate of 6.0°C/min and finally to 270°C (held for 2 min) at a rate of 8.0°C/min. The Fig. 1 below represents the difference in temperatures for system analyzing chemical compounds in Perilla essential oil.

Helium was used as the carrier gas with a constant flow rate of 1 mL min<sup>-1</sup>. The injector temperature was 180°C. The injection volume of 1 μL was employed in the split mode.

The ToF/MS was operated at an acquisition rate of 100 spectra/s, with an ion-source temperature of 250°C, acquisitions voltage 1600, electron energy -70 volts, ion source temperature 250°C. The scanned mass range was from 50 to 450 m/z.

The GC-TOF/MS software was used to find all the peaks in the raw GC chromatogram with a signal-to-noise ratio that was higher than 100. A library search was carried out for all the peaks using the NIST 2011 and the results were combined in a single peak table. Normalization of peak area was employed to estimate the percentage of all the individual components in the analysis of essential oil.

**Results and their discussion.** The data file was processed immediately after acquisition using automated Peak finding, spectral deconvolution and library searching of the analytes. The unique Peak finding algorithm locates even minor components coeluting with the primary component of Perilla essential oil. Figure 2 below shows mass chromatogram for oil of *P. nankinensis*.

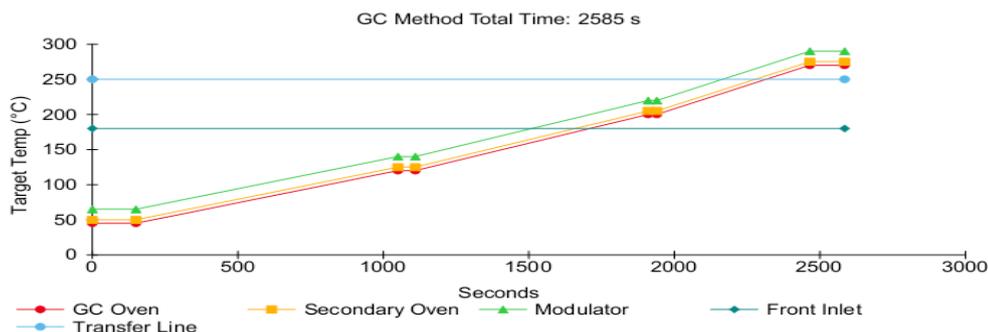


Fig. 1. Temperatures diagram for system analyzing chemical compounds in *Perilla* essential oil

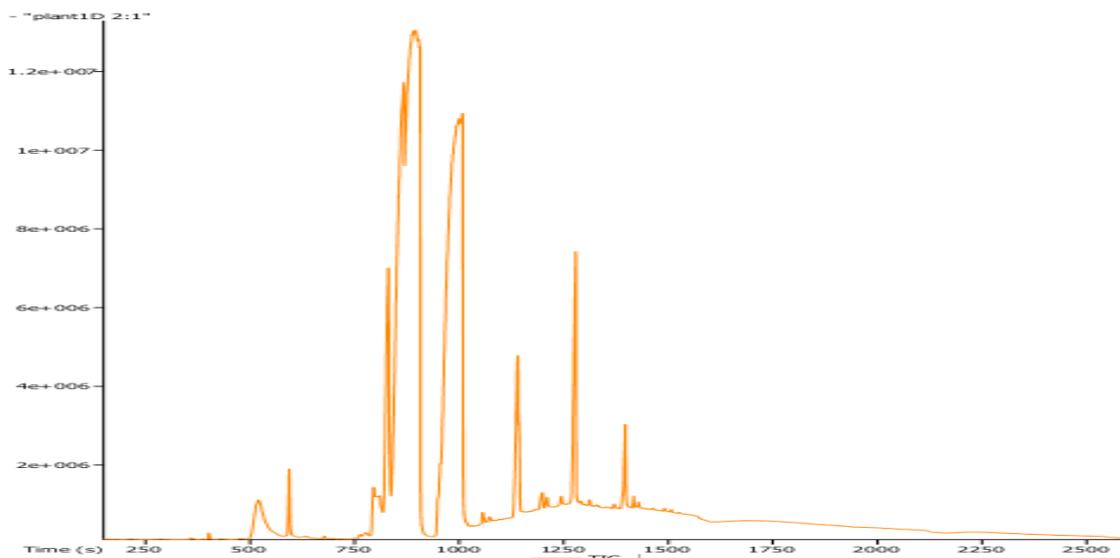


Fig. 2. Total Ion Chromatogram (TIC) for analysis of *P. nankinensis* essential oil

The resulting deconvoluted spectra match the library spectra with similarities greater than 700 for even the most minor components. The constituents of essential oil of *P. nankinensis* are presented in Table.

Based on the peak table, 1,3,6,10-Dodecatetraene, 3,7,11-trimethyl-, (Z,E)- ( $\alpha$ -Farnesene) (34.3%), 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- (linalool) (10.2%), Caryophyllene oxide (10.2%), 4-(2-Methylcyclohex-1-enyl)-but-2-enal (5.7%), Humulene (3.9%), caryophyllene (1.9%), 2-Hexanoylfuran (1.0%), methyl salicylate (1.15%), 1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]- (Germacrene) (1.1%) were identified in the aerial parts of *P. nankinensis*.

It was reported therapeutic properties of the main compounds identified in *Perilla* essential oil. Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidative stress (TOS) parameters were used to assess oxidative effect of farnesene. Oxidative stress is highly damaging to cellular macromolecules and is also considered a main cause of the loss and impairment of neurons in several neurodegenerative disorders. It was shown that farnesene, an acyclic sesquiterpene, has antioxidant properties [11]. Linalool is the principal component

of many essential oils known to possess several biological activities. The results indicate that linalool plays a major role in the anti-inflammatory activity. It was investigated hypocholesterolemic mechanisms of linalool, an aromatic anti-oxidative monoterpene [8]. Oral administration of linalool to mice for 6 weeks significantly lowered total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations and 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase protein expression (-46%;  $p < 0.05$ ) by both transcriptional and post-transcriptional mechanisms [4]. Beta caryophyllene and caryophyllene oxide can induce apoptosis in lymphoma and neuroblastoma cells via modulation of 15-lipoxygenase (LOX) (up-stream target) followed by the down-regulation of anti-apoptotic and up-regulation of pro-apoptotic genes [10]. Caryophyllene, a sesquiterpene present in numerous plants and foods, is a natural antioxidant that reduces carbon tetrachloride-mediated liver fibrosis and inhibits hepatic cell activation [3].

### Conclusion

A qualitative analysis of the individual compounds in *P. nankinensis* essential oil was performed by gas chromatography (GC) coupled with time-of-flight mass spectrometer (TOF/MS) for the identification of the resolved peaks. 28

Table. Chemical constituents of *P. nankinensis* oil based on GC X GC-TOF/MS

Peak #	Formula	UniqueMass	R.T. (s)	Area %	Name	Area
1	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	60	217.69	0.09237	Allantoic acid	671369
2	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	97	356.98	0.79564	2(5H)-Furanone, 5,5-dimethyl-	5782753
3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	106	361.62	0.16259	Benzaldehyde	1181722
4	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O	58	401.42	0.55775	5-Hepten-2-one, 6-methyl-	4053705
5	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	93	593.79	10.205	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-	74170413
6	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	120	762.05	1.1507	Methyl salicylate	8362970
7	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NOS	123	794.39	0.04578	2-Butanone, 3,3-dimethyl-1-thiocyanato-	332729
8	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NS	117	809.2	0.07433	Adamantane, 1-thiocyanatomethyl-	540215
9	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	66	907.07	1.0483	2-Hexanoylfuran	7619100
10	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	114	1007.49	0.9824	2,6-Octadienoic acid, 3,7-dimethyl-, methyl ester	7140092
11	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O	93	1008.57	5.692	4-(2-Methylcyclohex-1-enyl)-but-2-enal	41369514
12	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub>	119	1057.16	1.0889	3,5-Dodecadiyne, 2-methyl-	7913852
13	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	119	1065.36	0.08378	alfa.-Copaene	608939
14	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	123	1072.65	0.64075	à-Bourbonene	4656959
15	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	81	1080.03	0.45774	(-)-à-Bourbonene	3326838
16	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	108	1140.08	1.9323	Caryophyllene	14044247
17	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O	55	1198.35	1.358	Cyclohexanol, 2,3-dimethyl-	9869729
18	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	93	1199.04	3.9299	Humulene	28562704
19	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	105	1244.13	1.0673	1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]-	7757149
20	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	119	1278.68	34.294	1,3,6,10-Dodecatetraene, 3,7,11-trimethyl-, (Z,E)-	249252705
21	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	161	1311.58	0.34009	Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-	2471778
22	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	69	1329.87	0.24864	trans-Farnesol	1807095
23	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	79	1370.74	0.30643	à-Farnesene	2227121
24	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub>	205	1390.42	0.10666	Isolongifolene, 9,10-dehydro-	775217
25	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	79	1397.06	10.163	Caryophyllene oxide	73864358
26	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	67	1428.92	0.54478	12-Oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene, 1,5,5,8-tetramethyl-, [1R-(1R*,3E,7E,11R*)]	3959468
27	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	131	1507.29	0.06279	2,5-Octadecadiynoic acid, methyl ester	456321
28	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	57	1526.49	0.28008	3-Propionyloxypentadecane	2035658

compounds which accounted for 77.7% of the all peak area, were identified. The main components of the oil were 1,3,6,10-Dodecatetraene, 3,7,11-trimethyl-, (Z,E)-

(α-Farnesene) (34.3%), Caryophyllene oxide (10.2%), 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- (linalool) (10.2%). Essential oil also contained 4-(2-methylcyclohex-1-enyl)-but-2-enal

(5.7%), humulene (3.9%), caryophyllene (1.9%), methyl salicylate (1.15%), 2-Hexanoylfuran (1.0%), (Germacrene) (1.1%). Based on the results of our experimental data and literature reviews, Perilla essential oil can represent special interest and can be used as an important natural substance for obtaining medicinal and preventive products with the several biological activities.

## REFERENCES

1. Asif M. Biological importance and health effect of Perilla frutescence plant. Indonesian Journal of Pharmacy. 2012; 23(2): 84.
2. Banno N, Akihisa T, Tokuda H, et al. Triterpene Acids from the Leaves of Perilla frutescens and Their anti-inflammatory and antitumor-promoting effects. J. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2004; 68(1): 85–90.
3. Calleja MA, Veites JM, Montero-Meterdez T, Torres MI, Faus MJ, Gil A, Suárez A. The antioxidant effect of  $\beta$ -caryophyllene protects rat liver from carbon tetrachloride-induced fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation. Br J Nutr. 2013; 109(3):394-401.
4. Cho SY, Jun HJ, Lee JH, Jia Y, Kim KH, Lee SJ. Linalool reduces the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase via sterol regulatory element binding protein-2- and ubiquitin-dependent mechanisms. FEBS Lett. 2011; 585(20):3289-96.
5. Feng J, Wang W, Yu CH. Chemical composition and anti-inflammatory effects of the essential oils from Perillafrutescens leaf. Strait Pharmaceutical Journal 2011; 23:45-48.
6. Jing Liu, Yuklam Wan, Zhongzhen Zhao, Hubiao Chen. Determination of the content of rosmarinic acid by HPLC and analytical comparison of essential constituents by GC-MS in different parts of Perillafrutescens (L.) Britt. Chemistry Central Journal 2013;7:61.
7. Liu R, Tang F. Effects of Perillafrutescens stem on contraction of colon smooth muscle cells in rats. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine 2009; 26:184-186.
8. Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. Phytomedicine 2002; 9(8):721-6.
9. Ren SQ, Sun CH, Fang HZ, Zhao CX. Qualitative analysis of the essential components of Perilla stem by GC-MS. China Pharmacy 2008; 19:683-685.
10. Soumyadeep S, Naoghare K, Devi PS, Atul D, Krishnamurthi K, Arrigo P, Chakrabarti T. Beta Caryophyllene and Caryophyllene Oxide, Isolated from AegleMarmelos, as the Potent Anti-inflammatory Agents against Lymphoma and Neuroblastoma Cells. Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents 2014; 13(1): 45-55.
11. Turkez H, Sozio P, Geyikoglu F, Tatar A, Hacimuftuoglu A, Stefano A. Neuroprotective Effects of Farnesene Against

Hydrogen Peroxide-Induced Neurotoxicity In vitro. Cellular and Molecular Neurobiology 2014; 34(1): 101-111.

12. Uphoff A, Grottemeyer J. The secrets of time-of-flight mass spectrometry revealed. Eur. J. Mass Spectrom. 2003; 9: 151-164.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF *PERILLA NANKINENSIS* DECNE ESSENTIAL OIL USING GAS CHROMATOGRAPHY COUPLED WITH TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY

<sup>1</sup>Shashiashvili N., <sup>2</sup>Jokhadze M., <sup>2</sup>Tushurashvili P., <sup>1</sup>Bakuridze A., <sup>1</sup>Berashvili D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy and Botany; <sup>2</sup>L. Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia

Perilla is the genus of herbaceous plants of Lamiaceae family. The essential oil of Perilla is believed to be essential part of the herb. It was claimed to have anti-inflammatory, anti-hyperlipidemia, antioxidative and antimicrobial activities. Apart from pharmaceutical and nutrition purposes, It is an edible plant frequently used as a fresh vegetable. It was also applied to produce perfume and cosmetics.

Due to the importance of the essential oil from the *P. nanakinensis* and the lack of detailed studies of them, our work aimed investigation of contents of essential compositions by GC- TOF/MS method.

The materials of the study were the aerial parts of *P. nanakinensis* collected at full flowering stage, Guria Region, Georgia. A qualitative analysis of the individual compounds in *P. nanakinensis* essential oil performed by gas chromatography (GC) coupled with time-of-flight mass spectrometer (TOF/MS) for the identification of the resolved peaks. 28 components, which accounted for 77,7% of the oil, were identified. The main components of this essential oil were 1,3,6,10-Dodecatetraene, 3,7,11-trimethyl-, (Z,E)- ( $\alpha$ -Farnesene) (34.3%), Caryophyllene oxide (10.2%), 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- (linalool) (10.2%). Essential oil also contained humulene (3.9%), caryophyllene (1.9%), methyl salicylate (1.15%), 2-hexanoylfuran (1.0%), gernacrene (1.1%).

Based on the results of our experimental data and literature reviews, Perilla essential oil can represent special interest and can be used as an important natural substance for obtaining medicinal and preventive products with the several biological activities.

**Keywords:** Perilla nankinensis, essential oil, gas chromatography-mass spectrometry (GC- TOF/MS).

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ ЭФИРНОГО МАСЛА ПЕРИЛЛЫ (*PERILLANANKINENSISDECNE*) МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

<sup>1</sup>Шашиашвили Н.В., <sup>2</sup>Джохадзе М.С., <sup>2</sup>Тушурашвили П.Р., <sup>1</sup>Бакуридзе А.Д., <sup>1</sup>Берашвили Д.Т.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакогнозии и ботаники; <sup>2</sup>Национальное бюро судебной экспертизы им. Л. Самхарули, Тбилиси, Грузия

Перилла (*Perilla nankinensis Decne*) - ценное эфиромасличное растение семейства губоцветных. Различные виды данного растения содержат вещества, нормализующие липидный обмен, обладающие мощным противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным и антиоксидантным свойствами. Эфирное масло периллы применяется в медицине, пищевой промышленности и кондитерском производстве, а также в косметологии и парфюмерии. Состав и свойства распространенной в Грузии периллы не изучены.

Целью настоящего исследования явилось определение состава эфирного масла периллы (*Perilla nankinensis Decne*).

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная трава, заготовленная в селе Хидистави, Чохатаурского района (Грузия), в период массового цветения растения. Химический состав эфирного масла из наземных частей периллы проанализирован методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии (GC-TOF/MS). Выявлены 28 соединений, представляющих 77,7% эфирного масла. На основании полученных в ходе исследования данных следует заключить, что доминирующими компонентами масла являются  $\alpha$ -фарнезин (34,3%), кариофилен оксид (10,2%), линалоол (10,2%). В состав эфирного масла входит также кариофилен (1,9%), гумулен (3,9%), метилсалицилат (1,15%), гексаноилфуран (1,0%), гермакрен (1,1%).

На основе проведенного исследования и изучения литературных данных следует заключить, что эфирное масло периллы является эффективным источником для получения новых лекарственных и профилактических средств природного происхождения.

## რეზიუმე

პერილას *Perilla nankinensis Decne* ეთერზეთის ანალიზი ქრომატომასსპექტრომეტრული მეთოდით

<sup>1</sup>ნ. შაშიაშვილი, <sup>2</sup>მ. ჯოხაძე, <sup>2</sup>პ. თუშურაშვილი, <sup>1</sup>ა. ბაკურიძე, <sup>1</sup>დ. ბერაშვილი

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაკოგნოზისა და ბოტანიკის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ლ. სამხარაულის სახელობის სასამართლო ექსპერტიზის ეროვნული ბიურო, თბილისი, საქართველო

პერილა (*Perilla nankinensis Decne*) ტუჩოსანთა ოჯახის ბალახოვანი მცენარეა, რომელიც დიდი რაოდენობით შეიცავს ეთეროვან ზეთებს. პერილას სახეობების ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს გააჩნია ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, ანტიბაქტერიული, ანტივირუსული, ჰიპერლიპიდემიის საწინააღმდეგო მოქმედება. გარდა აღნიშნულისა, პერილა ფართოდ გამოიყენება კვების მრეწველობაში, პარფიუმერიაში და კოსმეტოლოგიაში. საქართველოში გავრცელებული პერილა ნაკლებად შესწავლილია. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში გავრცელებული პერილას *P. nankinensis* ეთერზეთის ანალიზი. შესწავლილი იქნა მცენარის ნედლეული (herba), რომელიც შეგროვდა საქართველოში, ჩოხატაურის რაიონის სოფ. ხიდისთავში. პერილას ეთეროვან ზეთში ინდივიდუალური კომპონენტების დადგენის მიზნით ანალიზი ჩატარდა ქრომატომასსპექტრომეტრული (GC-TOF/MS) მეთოდით. შედეგად, იდენტიფიცირებულია 28 ნივთიერება. განისაზღვრა ნაერთების ჯამური შემცველობა, რომელიც პერილას ეთერზეთში შეადგენს 77,7%-ს. ნივთიერებათა კომპლექსში დომინანტს წარმოადგენს  $\alpha$ -ფარნეზინი (34,3%), ლინალოლი (10,2%) და კარიოფილენის ოქსიდი (10,2%). ეთერზეთში გამოვლენილია, ასევე, ჰუმულენის, კარიოფილენის, მეთილსალიცილატის, ჰექსანოილფურანისა და გერმაკრენის შემცველობა.

ჩატარებული კვლევებისა და არსებული ლიტერატურული მონაცემების საფუძველზე, პერილას ეთეროვანი ზეთი შეიძლება ჩაითვალოს, ახალი, მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო და პროფილაქტიკური საშუალებების შემუშავებისათვის პერსპექტიულ ნედლეულად.

\* \* \*