

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (184-185) Июль-Август 2010

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (184-185) 2010

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисским государственным медицинским университетом

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at www.geomednews.ge

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

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

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на www.geomednews.ge

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

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

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

www.geomednews.org

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 93 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,
тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

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

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of the 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, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82
Fax: 995 (32) 53-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

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 diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი 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 - დასათაურებელი, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხჩილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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.

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:

Javashvili G., Kiknadze G., Kurtanidze T. SCIENCE AND CONSCIENCE	7
Григолия Н.Г., Гиоргобиани Г.Т., Чхаидзе Г.Г., Болаташвили Ш.Н., Григолия Г.Н. СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ	21
Дадашева Н.Х. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	27
Amashukeli M., Giorgadze E., Tsagareli M., Nozadze N., Jeiranashvili N. THE IMPACT OF THYROID DISEASES ON BONE METABOLISM AND FRACTURE RISK	34
Ибрагимов З.Н., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ О НОСИТЕЛЬСТВЕ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ БАКУ И НАХЧИВАНА	40
Mebonia N., Eloshvili M., Malakmadze N., Chlikadze R., Maes E. UNEXPECTED NON-SEASONAL INCREASE OF BACTERIAL MENINGITIS CASES IN GEORGIA IN 2009	44
Burkadze G., Khardzeishvili O., Gudadze M., Tsikhiseli G., Turashvili G. IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF BRCA1 PROTEIN IN INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST	51
Зурабашвили Д.З., Николаишвили М.И., Миндиашвили Н.Ш., Зазашвили Н.И., Чичакуа М.А. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ» И СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СЕРАТОНУС	60
Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Окуджава М.В., Берашвили Д.Т. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ	65
Omarova D., Ismailova A., Sultanbekov Z. PECULIARITIES OF CIRCULATORY SYSTEM RESPONSE ON INFLUENCE OF MODERN TANTALUM MANUFACTURE FACTORS IN WORKERS	70
Huseynova G.A. THE MACRO-MICROSCOPIC PECULIARITIES OF THE HUMAN URINARY BLADDER GLANDS	77
НОДАР ГОГЕБАШВИЛИ	82

SCIENCE AND CONSCIENCE

Javashvili G., Kiknadze G., Kurtanidze T.

Tbilisi State Medical University; Georgian Health Law and Bioethics Society

“Science without conscience is but the ruin of the soul”
Francois Rabelais, 1532

“The interests and welfare of the human being shall prevail
over the sole interest of society or science.”
*Convention on Human Rights and Biomedicine
The Council of Europe, Oviedo, 1997*

Many centuries have passed since publishing the above cited catchphrase by Francois Rablais. Rablais less likely could predict all these scientific discoveries and knowledge accumulated by the mankind for the benefit and sometimes for the harm of the humans.

Science is a part of our life and progress, especially when it concerns the biomedical research. Today it is frequently stated that “today’s research is tomorrow’s treatment”. This opinion proves to be reasonable on a daily basis. The reader is well aware of the examples when the knowledge gained from scientific researches and their subsequent preventive, diagnostic treatment and rehabilitation methods significantly and sometimes drastically have changed the prognosis for various health conditions. On the other hand, there are many examples of scientific misconduct when the dignity and rights of research subjects, including the right to life have been neglected.

The idea to draft the present paper is related to the 10 years anniversary of joining the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (in 2000) and recent entry into force of Additional Protocol to the above Convention concerning Biomedical Research (on the first of August 2010).

Undoubtedly the ratification of the above-mentioned document will contribute to the promotion of contemporary principles of biomedicine in Georgia. Although, further efforts shall be taken, including informing scientific circles and broader society on the issues of research ethics, rights of research subjects and related priorities in our country.

Finally, we would like to mention that an important stimulus for drafting this article was given by the editor-in-chief of Medical Journal of Georgia, the late professor Jangir Mamaladze, who often indicated to the necessity of educating medical society on the issues of biomedical ethics.

Liberty of Research.

Research and trial is an inseparable part of a human being; it is the primary means for broadening human knowledge and scope.

It may be difficult to exactly name the first medical experiments. The first historical notes concern experiments carried out by Persian and Arab physicians and philosophers in XI - XIII B.C. Avicenna (Ibn Sīnā), Avenzoar (Ibn Zuhr), Ibn Tufail, Ibn Jumai, Abd-el-latif, Ibn al-Nafis, etc.

Today many scientists consider that the research shall not be subject to bureaucratic or other types of restrictions, it shall be free. Further, there is a point of view that a research, testing a hypothesis and attempts to answer the questions via experiments is the human right and shall not be restricted.

Despite the fact that numerous national or international scientific and medical management institutions promote fast and to the possible extent, free development of biomedical research, these institutions also clearly recognize that totally free and unrestricted research shall not be undertaken, that the biomedical research carried out on human beings shall be regulated.

It is universally recognized that freedom of research shall be restricted in the areas where the rights of a research subject may be violated [27].

Human being – Subject of biomedical research.

Any new method in medicine eventually has to be tested on a human being. No matter how safe the preliminary studies, including experiments in vitro and on animals can be, any first application of a new method to a human being is considered an experiment and carries some risk.

In the 1920s extraction of insulin by Frederick Banting and Charles Best and successful experiments on the dogs in 1922 were followed by the first injection of insulin into human being – Leonard Thompson.

The discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928 was followed by the experiments by Howard Florey and Ernst Chain and the testing of penicillin on a human being in 1943 [5].

By the end of XVIII, on the basis of observing the natural course of smallpox Edward Jenner tested his first vaccine on human being in May of 1776. His first research subject was his gardener's son - 8 year old James Phipps (picture 1). Further Jenner administered experimental vaccine to farm workers and their children [2].



Picture 1. Dr. Jenner performing his first vaccination on James Phipps; painting by Ernest Board (1877-1934)

In contemporary medicine the first application of new methods as an experiment on human beings is quite frequent but there are legal framework and protective measures for safeguarding these people. The necessity for such safeguards was preconditioned by examples of unethical researches violating human rights and dignity, and sometimes even incurring death.

Examples of unethical researches.

The most horrible examples of unethical researches are related to the World War II. These were inhumane experiments carried out on thousands of prisoners in concentration camps in 1939-1945. Below we will bring some of these facts.

In 1944 in Dachau concentration camp was carried out the so called Freezing/Hypothermia experiment (picture 2) which aimed at finding effective methods of treating frozen German pilots. In experiment prisoners were involuntarily immersed in a tank of ice cold water for 3 hours [1,7]. Adolf Hitler's private doctor Karl Brandt together with other doctors participated in this experiment.

In the same camp was carried out the so called "High Altitude experiment". The prisoners were placed in a low-pressure chamber in order to define the lowest pressure indicator endured by a human being. This experiment was carried out for the same purpose [1].



Picture 2. Photo reflecting freezing experiment. Dachau concentration camp, 1942-1943

Among these extremely cruel experiments by Nazi were the tests on humans, including those on children carried out by Josef Mengele [1]. The picture gives David Olère's painting "The Experimental injection". David Olère himself was a prisoner in Auschwitz camp where Mengele carried out his experiments [24].



Picture 3. "The Experimental injection"; painting by David Olère, 1945

Georgian writer Konstantine Gamsakhurdia depicted the inhumane experiments carried out by the Nazi doctors during the Second World War. The story was published in 1949 and seems to be the first work in belles-lettres concerning inhumane experiments carried out by the Nazi doctors during the Second World War. The story is about a person who falls a prisoner in the Nazi camp

and German doctors administer some deadly drug into him and his friend [12].

The above described cases were discussed at the so called "Doctor's Trial" as subsequent to Nuremberg trials. As a result of these trials 7 doctors out of 20 defendants received death sentences [1,23].

As the misconducts of the Nazi doctors came to light, after the doctor's trial, mostly on initiative of US government, this problem became the focus of overall attention. However, later it turned out that in 1932 in the US itself many unethical biomedical researches were conducted which were stopped only in 1972. The place of research was Tuskegee city, Alabama State. The research was carried out by US Public health department and it aimed to study the natural course of syphilis without treatment. Research subjects (about 400 men infected with syphilis) were not treated for their disease. There were informed that they were involved in a research and they considered that procedures they were undergoing, including lumbar puncture was curative in nature (picture 4). Throughout the years death rate in study group increased and twice exceeded the control group. Despite the availability of penicillin as a medication for syphilis, the research subjects were not informed about this new method and were not treated [23,18].



Picture 4. Photo shows an episode of Tuskegee experiment

The study was stopped only on July 25, 1972, when the newspaper Washington Start published the ar-

ticle by journalist Jean Hellert “Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years” [14].

These were not the only examples of unethical researches in US. For instance, in 1963, in New York Jewish Chronic Disease Hospital the human cancer cells were injected into 22 chronically diseased debilitated patients without their informed consent [19].

There are multitude examples of unethical research throughout the world many of which are not yet officially reported [3].

Regulation of a research and protection of a research subject: internationally recognized documents

The above described facts preconditioned creation of international as well as national legal and/or regulatory instruments.

As the history has numerously showed the society cannot rely on only personal qualities and ethical reliability of the physician-researcher. It became necessary to develop certain principles which could serve as a guide for biomedical research practices. As Friedrich August von Hayek (an Austrian-born economist and philosopher) stated “We need good principles more than good persons” [11]. Certainly, the above-mentioned statement is exaggerated and decreases the role of a person, although it emphasizes the necessity of the principles which should be a guide for people.

Thus, the necessity for universally recognized norms was admitted and since The Second World War, a range of instruments has been developed concerning protection of human dignity and rights in biomedical research [28]. Table 1 contains an incomplete list of such documents and their general characteristics.

Table 1. International instruments in the field of protection of human subjects of biomedical research

International instruments	Date of approval/update	Author organization	Scope
Nuremberg Code	1947		
Helsinki Declaration: ethical principles of biomedical research on human being	1964./1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004	World Medical Association	Global
International Ethical Principles of Biomedical Research on human being	2002	CIOMS and World Medical Association	Global
Good Clinical Practices (International Conference on Harmonization)	1996	International Forum	EU, USA, Japan
Directive 2001/20/EC	2001	EU	EU 25 countries
Convention on the Human Rights and Biomedicine	1997	The Council of Europe	The Council of Europe (47 countries)
Convention’s Additional protocol on Biomedical Research on Human being	2005	The Council of Europe	The Council of Europe (47 countries)

The Nuremberg code

The so called Nuremberg Code was drafted during the Doctor’s trial as a response to the crimes committed by the Nazi doctors during the Second World War.

During the Nazi Doctor’s trials in Nuremberg in 1946-47 the prosecutors could not refer to any legal instruments (law, order, or other regulatory

document) stipulating the doctor’s obligations during research on a human beings. The sole instrument was the Oath of Hippocrates. This stimulated creation of a code which would describe the doctor’s obligations in the process of research on human beings [1,29].

American neuropsychologist Leo Alexander, German psychiatrist and medical historian Wer-

ner Leibbrand and American physician Andrew Ivy developed The Nuremberg Code which contains 10 articles and defines obligations of a physician-researcher and the rights of a research subject.

The code was published in 1947. Its first article stipulates the necessity to obtain free, voluntary and informed consent from a research subject prior to research.

“Article 1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential” - This implies that a research subject should be capable of consenting; Further, the surroundings free from force, coercion, deceit, fraud, duress or any other form of constraint shall ensure free choice; for making an informed decision subject shall be aware of and understand the essence of participation in the research; the latter implies that prior to taking a positive decision the research subject shall be informed about the nature, duration, aims and methods, means, related possible discomfort and risk; possible impact of the research on subject’s health and personality.

The Nuremberg Code has never been a legally binding document. Although, it is universally recognized as the first instrument of international importance in the field of biomedical research ethics and even today, it is addressed in discussions or teaching issues of biomedical research ethics.

The Belmont Report

Spreading the information about the Tuskegee experiment and critics from the society were followed by the so called Belmont Report which is one of main guiding instruments in the US in the field of research ethics and protection of the rights of research subject. The Belmont Report was created by “National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research” which was set up in 1974 by US congress as a response to the society’s reaction and assigned with the task to define

biomedical research related ethical principles and prepare guideline recommendations for investigators conducting a biomedical and behavioural researches on human beings.

The Belmont Report based on four contemporary principles of Bioethics (grouped in three: respect for persons, beneficence and justice) stipulates guideline principles of biomedical ethics for conducting research on human beings and contains relevant recommendations for physician-researcher’s practice [22,30].

The Helsinki Declaration

Helsinki declaration is the most popular instrument among the researchers which defines the guiding principles for scientists conducting research on humans. The full title of declaration is “The World Medical Association Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”. The declaration was created and adopted by The World Medical Association in 1964 in Helsinki (Finland) [25].

Helsinki Declaration has significantly influenced creation of many international and national legal instruments and codes of ethics. The Declaration is mentioned in the Law of Georgia on “Drug and Pharmaceutical Activities” as the basis for protection of the rights of research subjects (Article 8, paragraph 1) [17].

The Declaration was last updated in 2000. Afterwards in 2002 and 2004 two explanations were prepared for the declaration text of 2000 that concerned the use of placebo in research and accessibility of research methods or drug for research subject after the research [33].

(CIOMS) Council of International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization Recommendations

(CIOMS) Council of International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization guidelines is a similarly well-known document. It includes detailed explanations and comments to separate principles.

The first version of the document was published in 1993, which was amended in 2002 [8,9].

The Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and its additional protocol on Biomedical Research on Human beings

The full title of the convention is “Convention for The Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and biomedicine”. However, it is mostly known as “Convention on Human Rights and Biomedicine”. The document is created by the Council of Europe Steering committee on Bioethics and was open for signature on April 4, 1997 in Oviedo (Spain).

The Mentioned convention is the only binding international instrument yet which aims at protecting the human rights and dignity in the field of biology and medicine. The Convention stipulated regulations binding for the countries which ratified the convention. The convention indicates that the countries acceding to this convention shall protect “Dignity and identity all human beings and guarantee everyone, without discrimination, respect for their integrity and other rights and fundamental freedoms with regard to the application of biology and medicine” [31].

The mentioned convention stipulates the introductory phrase to this article “The interests and welfare of the human being shall prevail over the sole interest of society or science.”

The additional protocol on Biomedical Research to the Convention was declared open for signature in 2005. Currently it is the most specific international binding document regulating the rights of biomedical research subjects [32,34].

Both the Convention and its additional protocol are signed and ratified by Georgia, thus making it binding for Georgia (see below).

European Commission directive 2001/20/EC
European Commission Directive 2001/20/EC, also known as “The Clinical Trials Directive” was adopted on April 4, 2001. It obligated EC member countries to elaborate and approve national laws, sub-legislative acts and relevant regulation before May 1, 2003 which would be required for implementation of above mentioned directives [10].

The Directive sets clear rules for conducting clinical trials. On the one hand, it promotes medical product studies within EU; on the other hand, it defines guarantees for protection of research subjects.

Above mentioned international instruments have much in common but they bear considerable differences in terms of their implementation. Namely, despite the fact that the national or international codes of ethics, declarations and agreements (binding) carry common aim, they influence researchers’ practices in many difference ways. Particularly, despite the great impact of codes of ethics and declarations on physicians’ activities, the safety of a research subject should be preferably ensured by rather rigid legal instruments (international agreements, national legislation). The following quotation by English philosopher Jeremy Bentham fully corresponds to problem of biomedical research and protection of research subject rights: “Right is a child of law: from real laws come real rights” [6].

Ethical Research: The Principles of biomedical research ethics and protection of the research subject

Ethical principles of biomedical research on human beings correspond to the four well known principles of contemporary biomedical ethics (Autonomy, beneficence, Do-no-harm and justice) and include:

- Autonomy;
- Beneficence, which also embraces the principle of “Do-No-Harm” (Non-Maleficence);
- Justice.

Below is given brief description of each principle [30].

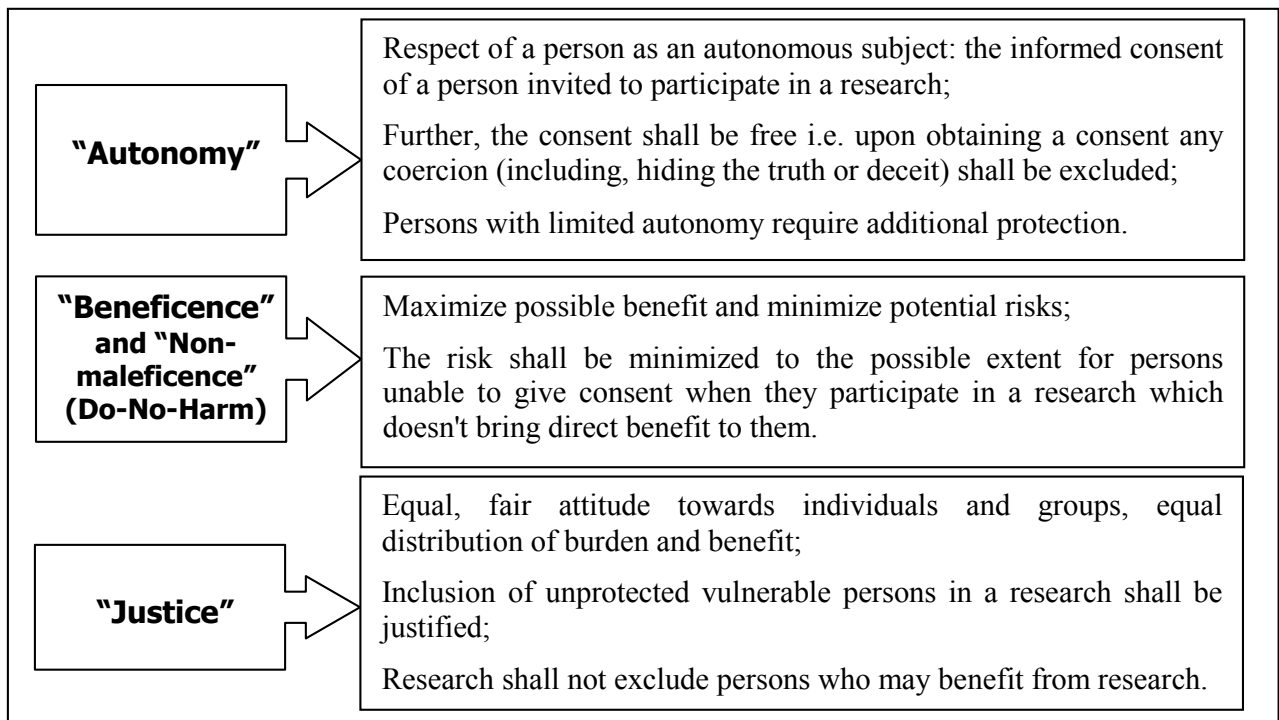
Autonomy: principle of autonomy implies respect for human and in the context of biomedical research it requires:

- On the one hand, to give clear and comprehensive information to potential research subjects about the aims and methods of research, related risk, discomfort, expected benefit and other aspects;
- On the other hand, to involve a potential research subject in a research if after receiving and perceiving the above mentioned information the latter declares consent - the so called

“informed consent”. Further, the consent shall be absolutely voluntary, free, excluding any coercion.

Therefore, respect for a person requires free and informed consent to be obtained prior to research from a person capable of taking conscious decision.

If the research requires inclusion of persons incapable of giving full consent (e.g. minor, mentally ill person), necessary additional protective guarantees shall be established.



Beneficence and related principle “Do-No-Harm”: Beneficence and related principle of Do-no-harm imply maximizing expecting benefit during research and minimizing research related risk to the possible extent.

If a research includes subjects unable to consent (e.g. e.g. minor, mentally ill person) and the research doesn't bring direct benefit to the research subject's health, the risk shall be minimal. The concept of “Minimal Risk” is defined in the “Convention on Human Rights and Biomedicine”.

For the realization of the principle of beneficence the researcher shall follow high standards of

research science and professional obligations. That's why it is necessary to evaluate scientific aspects of research project and researchers' competence in the process of ethical evaluation of the research protocols.

Justice: justice implies fair distribution of benefit and harm. The principle of beneficence in terms of a research requires fair selection of research subjects without any discrimination. For this purpose it is necessary:

- To prevent imprudent inclusion of unprotected and vulnerable people into research for the benefit of others (e.g. prevent such research on children or mentally ill persons which is not

related to children or mental illnesses); To prevent exclusion from the research of the persons who may directly benefit from it; or the research may bring benefit to similar contingent or similar health conditions (e.g. it will be wrong to prohibit all types of researches on children, as it will prevent development of contemporary and efficient methods for the management of children's health conditions and diseases).

Therefore, the principle of justice requires that the inclusion-exclusion criteria shall be based on the research aims and shall not aim at including the contingent prone to consent easily (prisoners, mentally ill, etc). On the other hand, research shall not exclude those persons who may find research results important.

Below is given summary of the basic principles of a biomedical research on human beings with relevant recommendations.

Legislative and ethical regulatory documents in Georgia

Currently there are four basic legislative normative acts in Georgia which regulate the rights of a biomedical research subject [17,20]:

- The Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (Signed by Georgia in May, 2000, ratified by the parliament in September 2000, entered into force on March 1, 2001);
- Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, Concerning Biomedical Research (Signed by Georgia in February, 2005, ratified by the parliament in October 2009, entered into force on August 1, 2010);
- The Law of Georgia on Healthcare (adopted in 1997);
- The Law of Georgia on Drug and Pharmaceutical Activity (adopted in 1997; fundamentally revised in 2009).

The most detailed and specific normative act in this field will be the Law of Georgia on Biomedical Research Involving Human Beings which was prepared in 1998-2000 and submitted to parlia-

ment for review in 2001. The document was also reviewed by the Council of Europe invited expert Professor Abrahams (Great Britain). Later the draft law was recalled from the parliament and a new edition was prepared which was discussed at the conference in 2006 again with the participation of Council of Europe experts (Regional Meeting of DEBRA - in terms of the project "The Council of Europe and Promotion of Research ethics in East Europe, October 9-10, 2006). At this stage the draft law is still in the Parliament and is being prepared for the further review [17].

The first Georgian normative act detailing the principles of biomedical research is the law of Georgia on Healthcare and its chapter XIX containing requirements for biomedical research [13,17]:

- Research protocol shall contain aims, objectives and possible results of the research and the research shall be carried out only in terms of the research protocol;
- Research protocol shall be evaluated by an independent body and Ethics Committee;
- Research risk and benefit shall be assessed in advance; the research associated risk shall be proportionate to possible positive results of the research;
- Research subject shall be fully informed about the research details (aims, methods, possible risks and expected positive results, available alternatives, etc);
- Research shall not start without an informed consent of a research subject;
- Research subject exercises the right to refuse to participate in a research at any stage, irrespective of previously given informed consent.

The law further describes the rights of persons with the limited capacity including minors, with regard to the biomedical research.

The law on Drug and Pharmaceutical Activity defines the rule for drug trials including in the so called "Clinical phase" when assessing the drug efficacy is carried out on humans. In such cases the law requires that the institution where the research is planned establish an ethics committee.

After enactment of the Council of Convention on Human rights and Biomedicine in Georgia, it became an important integral part of Georgian legislation. Further, the convention is superior in hierarchy to above mentioned two Georgian Laws.

Although much has been done for the creation of the legislative basis on the protection of rights of the biomedical research subject, there is still considerable room for improvement. For instance, no relevant sanctions have been introduced against

the violation of rights of the research subject and principles stipulated in biomedical research related legislation. On the other hand, quality of existing research ethics committees require significant improvement and moreover, unified system of such committees shall be updated or better say, developed [15].

The table 2 describes Georgian legislation on biomedical researches involving human subjects. The table includes those documents which haven't been adopted yet.

Table 2. Georgian legislation on biomedical researches involving human subjects

Law		Adopted	Updated	
The Law of Georgia on Healthcare		10.12.1997	21.03.2008	
The Law of Georgia on Drug and Pharmaceutical Activity		25.12.1996	18.06.2008	
The Law of Georgia on Biomedical Research Involving Human Being		Under review		
International instruments	Accession	Ratification	Submitted to CoE*	Enactment
The Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine	11.05.2000	27.09.2000	22.11.2000	01.03.2001
The Convention's Additional Protocol concerning Biomedical Research	21.02.2005	20.10.2009	08.04.2010	01.08.2010

*CoE – the Council of Europe

Ethics Committee - Effective mechanism for protection of a research subject

Despite the existence of the above mentioned legal instruments (both national and international), during the last three decades the society has witnessed many cases of violation of health related interests and individual rights of research subjects. Supposedly, physician-researchers were not sufficiently motivated to refrain from unethical practice. The motivation is a drive for our activities. Thus, it is necessary to properly motivate researchers to perform their activities ethically. To address this problem, at least three basic approaches are considered a priority [15]:

- Awareness-raising/education aiming at introducing researcher with the contemporary principles of biomedical ethics and protection of research subjects; making moral, ethical principles inseparable part of their daily activities;

- Establishment of sanctions against violation of research subject's rights;
- Preliminary examination of the ethical part of a research protocol by ethics committees.

The role of education is highly important. It should aim at making researchers feel conscious/need of respecting the principles of research ethics and research subject's health and welfare. But this is not sufficient.

Introduction of sanctions against violation of the subject's right still remain an important issue. The Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine stipulates this and states that signatory parties to this convention shall introduce relevant sanctions against breaching regulations of this convention (convention Article 25) [31]. Obviously, the above-mentioned statement covers those articles which are related to protection of human rights.

A sanction may not be stipulated in a law but consider a warning or some sanctions from professional associations or other organizations of researchers, or educational and/or research institution heads.

In the end, one more rather effective mechanism for ensuring protection of research subjects is preliminary evaluation of research protocols by research ethics committees. This is a preventive measure and enables prevention of cases of unethical researches. The role of prevention is as important with regard to ethical conflicts as within the context of solving pure medical problems. In this respect it will be relevant to cite Ruth Purtilo (University of Creighton, Omaha, Nebraska State, USA): “Everyone would agree that when possible, prevention is the best tool for managing ethical conflicts arising in professional relations and functioning of an institution” [26].

The aim of establishing research ethics committees is to “discover” unethical researches and prevent their implementation in order to avoid unfair attitude towards a research subject. Such committees help to improve research projects so they correspond to modern ethical standards.

Today almost all the national or international legal instruments take into account the request that any biomedical research protocol shall be independently evaluated by ethics committee. The Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and its additional Protocol Concerning Biomedical Research, as well as the Laws of Georgia on Healthcare and Drug and Pharmaceutical Activities stipulate this requirement [16,21].

Currently according to the various data there are 15 research ethics committees in Georgia. Out of them 10 are registered at the US Office for Human Research Protection - OHRP. One of most intensive and regularly working committees is Tbilisi State Medical University (TSMU) Biomedical Research Ethics Committee, established in 2007.

Up today it has held more than 20 sessions and reviewed about 40 protocols.

In the end, Georgian National Council on Bioethics also reviews biomedical research protocols. It was established in 2000 under the order of the Ministry of Labour, Health and Social Affairs. Although it is not the council’s task to review protocols, it receives for consideration international and multi-centre research projects, as well as researches carrying rather high risks or in the absence of research ethics committee at the researcher’s institution [15,16,21].

It is desirable to alter the existing system of ethics committees and make their activities more efficient. Due to the small number of research projects the activities of some committees are not regular and they rarely convene. This influences the quality of their work. The lack of expertise in this field shall be also taken into account.

Judging from the above mentioned, it is reasonable to decrease the number of research ethics committees and redistribute them throughout the country to make them easily accessible. This will increase the regularity of the committee works. Further, ethics committee will gather little number of experts knowledgeable in this field. On the one hand this will promote ethical evaluation of research plans without barrier and it will increase the quality of ethical evaluation on the other.

Biomedical research ethics - integral part of researcher’s competence

Awareness of biomedical research ethics and principles of protection of the research subject shall be part of professional competence of present-day researchers in the field of biomedicine. Today any study or a training programme for researchers contains study modules on the biomedical research ethics and protection of the research subjects. Most of contemporary institutions involved in the research require that the researcher take mentioned module.

Today such courses are available through on-line/distance learning programmes. Currently such programmes are not accessible in Georgia. However, in the framework of the project “Emory-Georgia Tuberculosis research preparatory programme” funded by Fogarty international Centre it is planned to translate such popular web-page (Collaborative Institutional Training Initiative – www.citiprogram.org) with participation of experts from TSMU and Georgian Health Law and Bioethics Society.



Finally, research subject protection and biomedical research ethics module are incorporated into doctoral programmes. Namely, at TSMU such model operates since 2008. It is obligatory for all the doctoral students in the field of clinical medicine.

REFERENCES

1. Annas G.J., Grodin M.A. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. New York; Oxford University Press; 1992.
2. Bazin H. The Eradication of Smallpox: Edward Jenner and The First and Only Eradication of a Human Infectious Disease, London: Academic Press; 2001.
3. Beecher H.K. Ethics in Clinical Research. New England Journal of Medicine 1966; 274 (24): 1354-1360.
4. Bliss M. The Discovery of Insulin. Toronto: McClelland and Stewart: 1982.
5. Bud R.P. Triumph and Tragedy. Oxford: Oxford University Press; 2007.
6. Bentham J. Anarchical Fallacies; Being an Examination of The Declarations of Rights Issued During The French Revolution. The Works of Jeremy Bentham 1843; 2.
7. Berger Robert L. Nazi Science – The Dachau hypothermia experiments. New England Journal of Medicine 1990; 322: (20): 1435-1440.
8. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva, 2002 (http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm).
9. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, Geneva, 1991 (http://www.cioms.ch/publications/guidelines/1991_texts_of_guidelines.htm).
10. DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use; Official Journal of the European Communities, 15.2001, L 121/32-44 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:034:0044:en:PDF>).
11. Friedrich August von Hayek. Studies in Philosophy, Politics and Economics. London: Routledge & Kegan Paul, 1967/1969; Chicago: University of Chicago Press, 1967/1969; Toronto: University of Toronto Press; 1967/1969.
12. Gamsakhurdia K. The Silver Ring, in “Collection of Works in 10 Volumes”. vol. 6; 477-522.
13. Georgia, Law of Georgia of 10 December 1997 on health care; International Digest of Health Legislation. 1999; 50(1): 1-13.
14. Heller J. Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years. New York Times; July 26: 1972.
15. Javashvili G. Research Ethics Committees in Georgia, in “Research and Medical Ethics

- Committees: Proceedings of the bilateral meeting (conference) organized by the Council of Europe within the Cooperation Programme to Strengthen the Rule of Law. Tbilisi, 14-15 July, Tbilisi: 2003; 40-46.
16. Javashvili G., Kiknadze G. Ethics Committees in Georgia, in "Ethics Committees in Central & Eastern Europe", CHARIS – IMEB Fdn. Bratislava: 2000; 179-185.
17. Javashvili G. Impact of Oviedo Convention and its Protocols on Legislation and Practices in Georgia, in "Oviedo Convention in Central and Eastern European Countries, IMEB n.f. Bratislava: 2009; 16-19.
18. Jones J. Bad blood: the tuskegee syphilis experiment. New York: Free Press; 1981.
19. Katz J. Experimentation with Human Beings: The Authority of the Investigator, Subject, Professions, and State in the Human Experimentation Process. New York: Russell Sage Foundation; 1972.
20. Kiknadze G. Georgian Legislation on Protection of the Rights of the Research Subject, in "Research and Medical Ethics Committees: Proceedings of the bilateral meeting (conference) organized by the Council of Europe within the Cooperation Programme to Strengthen the Rule of Law; Tbilisi, 14-15 July, Tbilisi: 2003; 27-29.
21. Kiknadze G., Javashvili G., Kurtanidze T.; Review of Ethics Committees in Georgia (Ch. 3.4.), in "Ethical Review of Biomedical Research in the CIS Countries (Social and Cultural Aspects)" UNESCO. Saint-Petersburg: 2007; 149-162.
22. McGuire D.C., Chadwick G. Ethics and Federal Regulations, in "Protecting Study Volunteers in Research: a Manual for Investigative Sites", CenterWatch, Inc., Boston, 1999.
23. McGuire D.C., Chadwick G. Historical Perspectives On Human Subject Research, in "Protecting Study Volunteers in Research: a Manual for Investigative Sites". CenterWatch. Inc.: Boston; 1999.
24. Oler A. Witness: Images of Auschwitz, illustrations by David Olère. Texas: WestWind Press (imprint of D. & F. Scott Publishing). 1998.
25. Perley Sh., Fluss S.S., Bankowski Z., Simon F. The Nuremberg Code: an International Overview (Professional Guidelines: The Declaration of Helsinki), in Annas, George J., and Grodin, Michael A. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. New York: Oxford University Press; 1992.
26. Purtilo R.B. Ethical Dimensions in the Health Professions. Saunders: 1999.
27. Rogers A., Durand de Bousingen D. Ethics and Medical Research, in Bioethics in Europe. Council of Europe Press: 1995.
28. Riis P. History and definitions, in "Ethical Eye: Biomedical Research". Council of Europe Publishing: 2004; 19-31.
29. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg code. New Engl. J. Med. 1997; 337: 1436.
30. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research, Washington, D.C.: Department of Health, Education and Welfare, 1979 (<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>).
31. The Council of Europe, Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4.IV.1997; European Treaty Series - No. 164 (<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Word/164.doc>),
32. The Council of Europe, Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research. Strasbourg: 2005; European Treaty Series - No.195 (<http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Word/195.doc>).
33. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).
34. Zilgalvis P. European Law and Biomedical Research, in "Ethical Eye: Biomedical Research". Council of Europe Publishing; 2004: 163-173.

SUMMARY

SCIENCE AND CONSCIENCE

Javashvili G., Kiknadze G., Kurtanidze T.

Tbilisi State Medical University; Georgian Health Law and Bioethics Society

Many historical facts, describing exploitation and discrimination of research subjects which have been justified by the importance of research aims, are known.

Today the protection of the rights and safety of persons involved in biomedical research (research subjects) is the necessary precondition for contemporary biomedical researches and correspondingly, development of the science. An integral responsibility of researchers working in the field of biomedicine is to ensure the protection of safety and rights of research subjects.

In Europe, as well as other countries of developed and partly in developing world, there is a relevant legislative basis of international agreements and national legislation which aims at protecting the research subject.

Georgia possesses considerable legislative basis in this field which includes two obligatory instruments of Council of Europe and two national laws.

Relevant legislation and ethical evaluation of biomedical research protocols involving human subjects by research ethics committees is an effective mechanism for protection of a research subject's safety and rights.

In Georgia there already exist biomedical research ethics committees. Further, their amalgamation is necessary to increase their competence and regularity of activities through increasing the number of submitted research protocols as well as re-distribution of expertise (3-5 committees instead of existing 15-20 or more committees).

All the researchers participating in biomedical research shall be educated on the issues of protection of rights of research subjects and contemporary principles of bioethics. The latter shall become an inseparable part of professional competence of researchers for which it is necessary to prepare and put into practice special training programmes (mural as well as distant courses).

Key words: bioethics, research subjects, system of ethical protections.

РЕЗЮМЕ

НАУКА И СОВЕСТЬ

Джавашвили Г.Э., Кикнадзе Г.Б., Куртанидзе Т.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет; Общество биоэтики и медицинского законодательства Грузии

Исследования необходимы для определения значимых общих составных жизни и прогресса, незаменимые средства для расширения кругозора человека, особенно при биомедицинских исследованиях. Авторы подчеркивают необходимость особого внимания исследователей к вопросам обеспечения безопасности и защиты прав субъекта научных исследований. Изложены основные принципы этики биомедицинских исследований и законодательных норм, действующих в этой сфере в Грузии, особое внимание уделено приоритетным для Грузии вопросам.

В этой сфере в Грузии имеется достаточно солидная законодательная база, включающая

два обязательных инструмента Евросовета: Конвенцию о «Правах человека и биомедицине» и её дополнительный протокол «О биомедицинском исследовании» и два национальных закона Грузии - «О здравоохранении» и « О лекарстве и фармацевтической деятельности».

Наиболее эффективным механизмом защиты прав субъекта исследования является обязательная предварительная экспертиза протокола исследования Этическим комитетом.

Знания вопросов современной биоэтики и защиты прав субъектов исследования должны стать неотъемлемой частью компетенции любого исследователя с разработкой и внедрением соответствующих учебных программ - очных и дистанционных.

Идея подготовки данной статьи инициирована 10-летней годовщиной со дня вступления в силу «Конвенции о правах человека и биомедицине» и недавней ратификацией Парламентом Грузии дополнительного протокола Конвенции «О биомедицинском исследовании».

რეზიუმე

მეცნიერება და სინდისი

გ. ჯავაშვილი, გ. კიკნაძე, თ. კუტანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
საქართველოს ბიოეთიკისა და ჯანდაცვის სამართლებრივი
საკითხების შემსწავლელი საზოგადოება

კვლევა ადამიანის ცხოვრებისა და პროგრესის განუყოფელი ნაწილია, ცოდნისა და თვალსაწიერის გაფართოების უპირველესი საშუალებაა, განსაკუთრებით ბიოსამედიცინო კვლევისას.

ამ მიმართულებით საქართველოში საკმარისად სოლიდური საკანონმდებლო ბაზა არსებობს, რომელიც მოიცავს ევროპის საბჭოს ორ სავალდებულო ინსტრუმენტს (ევროპის საბჭოს კონვენცია „ადამიანის უფლებებისა და ბიომედიცინის შესახებ“ და მისი დამატებითი ოქმი „ბიოსამედიცინო კვლევის შესახებ“) და ორ ეროვნულ კანონს (კანონები „ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ“ და „წამლისა და ფარმაცევტული საქმიანობის შესახებ“).

კვლევის სუბიექტის დაცვის ყველაზე ეფექტური მექანიზმია კვლევის ოქმების სავალდებულო წინასწარი შეფასება ეთიკის კომიტეტების მიერ.

მკვლევარი, რომელიც მონაწილეობას მიიღებს ადამიანზე წარმოებულ ბიოსამედიცინო კვლევაში, გათვითცნობიერებული უნდა იყოს კვლევის სუბიექტის დაცვისა და თანამედროვე ბიოსამედიცინო ეთიკის საკითხებში, რაც მისი პროფესიული კომპეტენციის განუყოფელი ნაწილია და აუცილებელია შესაბამისი სასწავლო პროგრამების (დასწრებული, დისტანციური) მომზადებასა და ამოქმედებაში.

წინამდებარე სტატიის მომზადების იდეა დაკავშირებულია ევროპის საბჭოს „ადამიანის უფლებებისა და ბიომედიცინის შესახებ“ კონვენციის ძალაში შესვლიდან 10 წლისთავთან და საქართველოს პარლამენტის მიერ აღნიშნული კონვენციის „ბიოსამედიცინო კვლევის შესახებ“ დამატებითი ოქმის რატიფიკაციასთან.

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Григолия Н.Г., Гиоргобиани Г.Т., Чхаидзе Г.Г., Болаташвили Ш.Н., Григолия* Г.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент хирургии №2, Грузия;*

**Мюнхенский университет им. Людвиг-Максимилиана, Германия*

Рак толстой кишки во многих странах мира по темпам роста заболеваемости опережает другие злокачественные новообразования и является вторым по причине смерти в странах Европейского союза [3,7,8]. Рак толстой кишки – многофакторное заболевание, в патогенезе которого имеет значение целый ряд факторов внешней среды и наследственности. С высоким риском возникновения рака толстой кишки ассоциируется ряд наследственных синдромов. Принято считать, что риск развития колоректального рака в европейской популяции при семейном полипозе составляет 4-5%. Диффузный семейный полипоз толстой кишки является наиболее значимым и частым фактором развития рака толстой кишки [3,4].

Семейный полипоз является аутосомно-доминантным заболеванием, не связанным с полом, характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов и микроаденом в толстой кишке, которые при классическом фенотипе выявляются в юности или третьей декаде жизни. Полипы чаще начинают расти и клинически проявляться после 10-летнего возраста и могут поражать не только ободочную кишку, но и весь желудочно-кишечный тракт [1,6,10].

Средний возраст развития рака толстой кишки на фоне семейного аденоматозного полипоза составляет 30-35 лет. У 5% пациентов полипы становятся злокачественными к 20-летнему возрасту [4]. Количество полипов в ободочной кишке варьирует в пределах от нескольких сотен до нескольких тысяч [1,3].

Семейный аденоматозный полипоз стал первым заболеванием, ассоциированным с раком толстой кишки, для которого был идентифицирован ген предрасположенности APC (Adenomatosis Polyposis Coli), являющийся доминирующим этиологическим фактором в развитии этой патологии. Риск развития семейного полипоза и рака толстой кишки у носителей мутаций гена APC близок к 100%. Опухоли других локализаций (желудка, тела матки, щитовидной железы, молочной железы, ЦНС) могут возникать у 75% пациентов-носителей гена APC [6,9].

Выбор метода лечения множественных полипов и диффузного полипоза толстой кишки должен быть индивидуализирован. При диффузном семейном полипозе толстой кишки рекомендуется колэктомия, в основном, наложением илеоанального анастомоза, а в редких случаях - илоректального или илеосигмоидного анастомоза. В отличие от семейного полипоза, при множественных полипах на ограниченном участке производят резекцию пораженного отдела кишки [2,5,11].

В хирургическом департаменте клинической больницы имени академика И.К. Пипия с 2000 по 2009 гг. зафиксировано 2 случая семейного аденоматозного полипоза.

Приводим описание этих наблюдений:
Наблюдение первое: мужчина 18-и лет (ист. болезни № 240/148) поступил в клинику 07.06.2006 г. с жалобами на периодическое наличие примеси крови и слизи в фекальных массах в течение 2-х лет. Согласно анамнезу, бабушка по материнской линии умерла в воз-

расте 52-х лет от рака прямой кишки. Больной обратился в проктологический центр, где ему было проведено дигитальное и эндоскопическое обследование и поставлен диагноз множественного семейного полипоза.

В клинику больной помещен с диагнозом множественного аденоматозного полипоза.

Объективно: сердечно-сосудистая и дыхательная системы без патологических изменений, печень и селезенка не увеличены, мочевыделительная система без патологий. В результате колоноскопического исследования, проведенного 3 месяца спустя, больному поставлен диагноз диффузного полипоза толстой кишки; размеры полипов варьировали в пределах 0,2-0,7 мм.

В клинике больному проведены следующие клиничко-лабораторные исследования: анализ крови: Eг – $4,72 \times 10^{12}$; Hb – 130 гр/л; Fi - 0,83; L - $13,7 \times 10^9$; гематокрит - 39; палочкоядерные нейтрофилы – 2%; сегментоядерные нейтрофилы – 59%; эозинофилы - 2%; базофилы – 1%; лимфоциты – 24%; моноциты – 12%; СОЭ - 4 мм/ч; сахар в крови - 5,4 ммол/л; группа крови - 0 (I) RH+. Электролиты крови: Na - 123 ммол/л; K- 4,9 ммол/л; С-реактивный белок - 4 мг/дл; ЭКГ – N; коагулограмма - N; билирубин – 18 ммол/л; креатинин – 60 мкмол/л. Анализ мочи без патологических изменений.

15. 06.2006 г., после проведенного курса подготовительного лечения, больному проведена операция: под эндотрахеальным наркозом проведена срединная лапаротомия, вскрыта брюшная полость; толстая кишка мобилизована по всей длине (вместе с брыжейками поперечной ободочной и сигмоидной кишкой, ее лимфатическими коллекторами и большим сальником). Подвздошная кишка пересечена на расстоянии 15 см от баугиниевой заслонки. Прямая кишка мобилизована в ее нижней трети и пересечена аппаратом, затем из подвздошной кишки сформирован S-образный

резервуар; с помощью специального аппарата степлером между анальной частью прямой кишки и илеостомным резервуаром наложен анастомоз. Проксимальный отдел илеума, в виде двуствольной стомы вынесен наружу - на левую парастеральную линию. Брюшная полость защита послойно. Швы сняты на 10-ый день, рана зажила первичным натяжением. Послеоперационный период проходил без осложнений.

12 августа 2006 г. больной повторно поступил в клинику для закрытия двуствольной стомы. Ректоскопическим исследованием патологических изменений в анальном отделе прямой и подвздошной кишок не обнаружено; в области илеоанального анастомоза - заживший рубец. 12 августа была проведена операция под эндотрахеальным наркозом: в области стомы проведены два полукольцевидных разреза, стома высвобождена и вынесена в рану, петли кишки освобождены от спаек. Целостность кишки восстановлена наложением прямого анастомоза конец-в-конец. Брюшная полость закрыта узловыми швами. Послеоперационный период проходил без осложнений.

Дефекация восстановилась на 4-ый день после операции, с частотой 6-8 раз, а спустя 3 месяца - 3-4 раза в день.

Наблюдение второе: мужчина 41 год (ист. болезни № 212), в клинику поступил 18. 01. 2008 г. с жалобами на общую слабость, периодическое повышение температуры тела до 39-40° С, боли в области правого подреберья. Согласно анамнезу, болен с ноября 2007 г. Мать больного 15 лет назад умерла от рака толстой кишки, а его брат проходил курс лечения за границей по поводу перфорации кишки (точный диагноз неизвестен).

В результате сонографического и компьютерно-томографического исследований поставлен диагноз абсцесса печени,

вследствие чего проведено перкутанное дренирование абсцесса из V сегмента печени. При дренировании получен гной густой консистенции в количестве 140 мл; в полость абсцесса вставлен дренаж. Катетер устранен на 15-ый день после полного улучшения состояния больного. Спустя неделю у больного повысилась температура и повторно проведена пункция полости абсцесса. Аспирацией получен гной в объеме 20-30 мл, в полости абсцесса установлен дренаж. Больному проведено компьютерно-томографическое исследование и в печеночном углу толстой кишки выявлен инфильтрат. При введении контрастного вещества через дренаж контраст переходил в просвет толстой кишки. Колоноскопически установлен диффузный семейный полипоз толстой кишки, размеры полипов - от 2-х до 11-и мм. При введении через дренаж в полость абсцесса метиленового синего между инфильтратом и толстой кишкой установлено наличие фистулы.

Объективно: сердечно-сосудистая, дыхательная системы - в пределах физиологической нормы, артериальное давление - 120/70 мм.рт.ст., Р-80, R-20; пальпаторно - живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, симптом Пастернацкого - отрицательный. Дефекация - один раз в сутки, отмечается наличие примеси крови в фекальных массах. В правом подреберье - между передней аксиллярной и мамиллярной линиями вставлен дренаж PigTail, посредством которого периодически отходил гной жидкой консистенции, с резким запахом.

В клинике больному провели следующие клинико-лабораторные исследования: анализ крови: Eг - $3,5 \times 10^{12}$; Hb - 106 гр/л; тромбоциты - 60%; L - $10,1 \times 10^9$; палочкоядерные нейтрофилы - 7%; сегментоядерные нейтрофилы - 71%; эозинофилы - 2%; моноциты - 10%; СОЭ - 67 мм/ч; общий белок - 68,4;

Al - 4%; Na - 136,5 ммол/л; K - 4,7 ммол/л; коагулограмма - N; билирубин - 5,5 ммол/л; креатинин - 81,8 мкмол/л; группа крови - IV A(B) Rh (-).

24.01.08 г. проведена операция проктоколэктомия с наложением илеоректального анастомоза с S-образным резервуаром илеума. Под эндотрахеальным наркозом проведена срединная лапаротомия; вскрыта брюшная полость: в верхней трети восходящей ободочной кишки выявлен инфильтрат, вросший в ретроперитонеальную полость. Принято решение проведения колэктомии. Технически извлечение восходящего сегмента ободочной кишки осложнилось ввиду тесной связи имеющегося инфильтрата с соседними органами - двенадцатиперстной кишкой и воротами правой почки. Несмотря на это, удалось полностью извлечь его, без всяких осложнений. Были мобилизованы большой сальник с брыжейками поперечной ободочной и сигмовидной кишок. Прямая кишка была пересечена на границе ее средней и нижней трети. Подвздошную кишку пересекли на расстоянии 15 см от баугиниевой заслонки. В дистальной части подвздошной кишки был сформирован S-образный резервуар (Pouch). Анастомоз наложен между резервуаром подвздошной кишки и оставшейся частью прямой. В брюшной полости оставлены 2 дренажа; брюшная полость зашита послойно.

Макропрепарат: толстая кишка (с частью прямой кишки), длиной 168 см. При вскрытии просвета вся стенка кишки диффузно покрыта полипами размером 0,5-0,8 см, а в верхней трети восходящей ободочной кишки - инфильтрированная область с перфорированной щелью, которая пронизывала всю стенку инфильтрата и создавалось впечатление наличия опухолевого процесса (рис. 1,2,3). Гистологическим исследованием поставлен диагноз аденокарциномы толстой кишки высокой дифференциации, семейный полипоз толстой кишки. Отмечались фиброзно-рубцевые

изменения в большом сальнике; в лимфатических узлах метастазы не выявлены, по TNM классификации отмечалась T₄N₀M₀. Послеоперационный период проходил без

осложнений. Дефекация восстановилась на 6-ой день; швы сняты на 10-ый день. Больной выписан из клиники с предписанием онкологического наблюдения.



Рис. 1. Полипоз толстой кишки

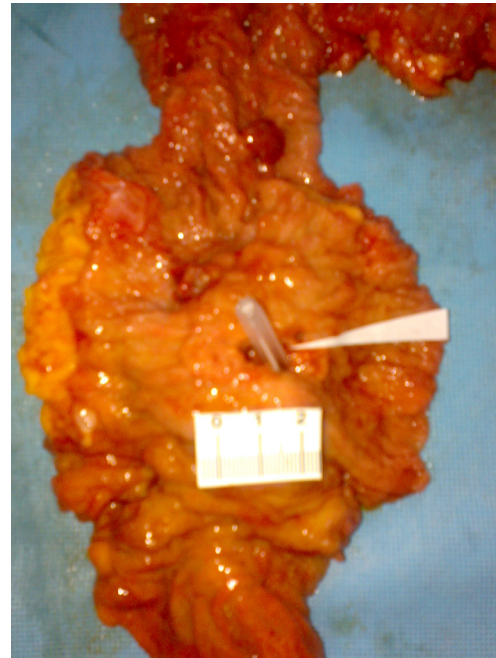


Рис. 2. Опухолевый процесс в слепой кишке



Рис. 3. Полипоз сигмовидной кишки

Таким образом, описанные выше случаи позволяют заключить, что семейный аденоматозный полипоз следует рассматривать, как облигатный предрак, без лечения которого в 100% случаев имеет место трансформация процесса в раковую опухоль. Радикальное лечение диффузного полипоза может быть проведено только хирургически. Методом

выбора является колэктомия с наложением илеоанального или илеоректального анастомоза. При множественных полипах выполняется удаление пораженной полипами толстой кишки, по возможности с сохранением тех сегментов, которые могут быть санированы эндоскопически и за которыми в дальнейшем необходимо постоянное наблюдение.

Важным этапом в установлении диагноза семейного полипоза является медико-генетическая консультация. При этом следует уточнить и идентифицировать все случаи заболевания у родственников, возраст возникновения болезни, наличие первично-множественных опухолей, фенотипические признаки, предшествующие возникновению рака (например, аденомы толстой кишки), специфические синдромальные ассоциации.

Для пациентов, имеющих патологический генотип, рекомендовано диспансерное наблюдение, включающее колоноскопию с 25-30-летнего возраста и консультацию проктолога. Для женщин обследование дополнительно должно включать интравагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, маммографию, анализ уровня маркеров СА-125 и СА-153, консультации маммолога и гинеколога с целью своевременной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Думанский Ю.В., Борота А.В., Башеев В.Х., Семикоз Н.Г., Золотухин С.Э. Онкопроктология. Учебное пособие. Донецк: 2008; 125.
2. Ленюшкин А.И., Лукин В.В. Лечение и

диагностика диффузного полипоза толстой кишки у детей. Проблемы проктологии. Медицина: 1988; Выпуск 9.

3. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Папенина О.А. Полипы и полипоз толстой кишки у детей. Колопроктология 2006; 44 (118): 49.
4. Обухов В.К. Оценка эффективности хирургических вмешательств, применяемых при лечении диффузного полипоза толстой кишки. Автореф. дисс... канд. мед. наук: 1992.
5. Пospelов М.С., Молчанов Н.Н., Гребнев П.Н., Яфясов Р.Я. Диффузный полипоз толстой кишки. Колопроктология 2006; 44 (118): 50.
6. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Лукин В.В. Полипы и полипоз толстой кишки. М.: Медпрактика; 2005.
7. Федоров Б.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. М.: Медицина; 1985.
8. Bulow S. Familial polyposis colly. Danish medical bulletin. 1987; 34 (1): 4-16.
9. Denecke H. et al. Saegeser Speziale Chirurgie. 2006.
10. Sagar P. One-stage restorative proctocolectomy without temporary defunctioning ileostomy. Dis.colon and rectum. 1992; 35: P. 582-588.
11. Siwert J. Speziale chirurgie. Munchen: 2007.

SUMMARY

FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS OF LARGE INTESTINE

Grigolia N., Giorgobiani G., Chkhaidze G., Bolatashvili Sh., Grigolia* G.

*Tbilisi State Medical University, #2 Surgery Department;
Ludvig-Maksimiliani University of Munich, Germany

At present the only treatment of familial diffuse polyposis is total colectomy and ileorectal anastomosis. Two cases of familial diffuse polyposis are analyzed.

The first case: 18 year old man with diffuse polyposis of large intestine. The second case: 41 year old man with diffuse familial polyposis of large intestine, liver abscess in segment V, and

fistula between the abscess and large intestine. In the both cases a radical proctocolectomy with the good, newest results. was done The patient underwent a proctocolectomy with the ileoanal anastomosis with S-shaped ileal reservoir with an ileostoma.

Key words: familial diffuse polyposis, treatment.

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Григолия Н.Г., Гиоргобиани Г.Т., Чхаидзе Г.Г., Болаташвили Ш.Н., Григолия* Г.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент хирургии №2, Грузия;*

**Мюнхенский университет им. Людвиг Максимилиана, Германия*

В настоящее время единственным методом лечения диффузного полипоза толстой кишки является хирургическое вмешательство, однако вопрос о выборе метода оперативного вмешательства и его объеме остаётся открытым. В статье рассмотрены два наблюдения диффузного полипоза толстой кишки.

Первое наблюдение: мужчина, 18 лет с

диагнозом диффузного полипоза толстой кишки; второе - мужчина 41 год, с диагнозом диффузного семейного полипоза толстой кишки, абсцесса V сегмента печени и фистулой между абсцессом печени и толстой кишкой. В обоих случаях проведена радикальная колэктомия диффузного полипоза толстой кишки с хорошими ближайшими результатами.

რეზიუმე

მსხვილი ნაწლავის ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი

ნ. გრიგოლია, გ. გიორგობიანი, გ. ჩხაიძე, შ. ბოლათაშვილი, გ. გრიგოლია*

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ქირურგიის დეპარტამენტი №2, საქართველო;*

**მიუნხენის ლუდვიგ-მაქსიმილიანის სახ. უნივერსიტეტი, გერმანია*

წარმოდგენილია 2 პაციენტის აღწერა. პირველ ავადმყოფს გამოუვლინდა ოჯახური პოლიპოზი. კლინიკაში ავადმყოფს ჩაუტარდა პროქტოკოლექტომიის ოპერაცია ილევანალური ანასტომოზის შექმნით ილევუმის S-ის მსგავს რეზერვუარსა და მსხვილი ნაწლავის დარჩენილ ნაწილს შორის.

პატომორფოლოგიურად დაისვა დიაგნოზი მსხვილი ნაწლავის მრავლობითი ადენომატოზური პოლიპოზისა, ხოლო მეორე ავადმყოფს აღინიშნებოდა მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზი და ღვიძლის მე-5 სეგმენტის აბსცესი; ღვიძლის აბსცესსა და მსხვილი ნაწლავის სანათურს შორის გამოვლინდა ფისტულა. ავადმყოფს ჩაუტარდა პროქტოკოლექტო-

მია ილევანალური ანასტომოზის შექმნით. პატომორფოლოგიური გამოკვლევით დაისვა მსხვილი ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზისა და მსხვილი ნაწლავის მაღალი დიფერენციაციის ადენოკარცინომის დიაგნოზი.

ამრიგად, პირველი ავადმყოფის პოლიპოზი მიმდინარეობდა ავთვისებიანი გადაგვარების გარეშე, ხოლო მეორეს - გამოუვლინდა პოლიპის ადენოკარცინომად გადაგვარება, რომლის პერფორაციის შედეგად მოხდა რეტროპერიტონული აბსცესის ჩამოყალიბება. ორივე ავადმყოფს ჩაუტარდა რადიკალური ოპერაცია - პროქტოკოლექტომია კარგი უახლოესი შედეგებით.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Дадашева Н.Х.

Центральная больница нефтянников, Баку, Азербайджан

На протяжении многих лет продолжают интенсивные поиски механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) для разработки новых антигипертензивных средств и правильного выбора препаратов, эффективных и безопасных в каждом конкретном случае. Однако, многообразие механизмов патологического повышения артериального давления (АД) затрудняет разработку единой концепции развития АГ.

Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ рассматривают наличие поражения органов-мишеней, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД-2 типа) и

ассоциированных клинических состояний как факторы риска развития АГ [6].

Определенное место отводится рассмотрению генетических механизмов. В качестве вероятных факторов риска выделяют неблагоприятные варианты полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Важным фактором риска развития АГ является возраст [12]. “Скачок” вероятности появления АГ приходится на весьма узкий возрастной диапазон 32-35 лет, а затем до 55-60 лет продолжается крутой линейный его рост с некоторым снижением скорости роста после 60-и лет (рис.) [10,23].

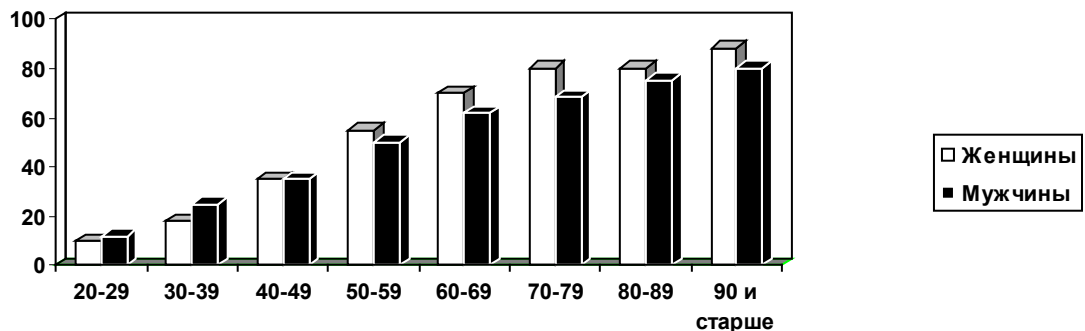


Рис. Распространенность (в %) АГ (АД \geq 140/90 мм рт.ст.)

Одним из важнейших факторов риска является наличие МС. АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС [11,13,15,20,22]. С другой стороны, у пациентов с АГ вдвое выше риск развития СД-2 типа и, поэтому, даже среди лиц без избыточного веса, АГ входит в понятие “метаболического синдрома”, который характеризуется резистентностью тканей к инсулину [21].

Известно, что повышение АД сопровож-

дается гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), однако в исследованиях, проведенных в последние годы, показано, что у больных МС развивается выраженная ГЛЖ, неадекватная уровню повышения АД [22,29]. ГЛЖ сложная реакция не только собственно на подъем АД, но и на дисбаланс всего спектра имеющихся метаболических факторов [26]. ГЛЖ рассматривается как независимый маркер высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [29], в том числе внезапной

смерти, существенно влияющий на механизм формирования диастолической дисфункции левого желудочка [4,18,30].

Одним из пусковых моментов постурального движения в цепи развития сердечно-сосудистых нарушений при МС является широкий спектр расстройств нейро-гормональной регуляции, что выражается в нарушении баланса факторов, регулирующих нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Это нарушение баланса наблюдается как на плазменном, так и тканевом уровнях [25]. Эффекты циркулирующих систем носят приспособительный и кратковременный характер, а тканевые системы вызывают хронические, неблагоприятные и трудноустраняемые последствия [27].

Предполагается, что основная триггерная роль в патогенезе АГ при МС принадлежит инсулинорезистентности (ИР) и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [8,14,31]. Резистентность тканей к инсулину приводит к нарушению толерантности к глюкозе, липидного обмена; повышается свертываемость крови, риск ГЛЖ, микроальбуминурии и других патологических изменений. ГИ и ИР, являясь первичными метаболическими эффектами, могут вызывать у больных развитие АГ различными путями или их сочетанием. В одних случаях может преобладать задержка натрия и воды, в других - усиление сердечного выброса и повышение ОПСС. Один и тот же механизм развития АГ может быть обусловлен разными причинами. Суть развития АГ заключается не в причине АГ, а в путях реализации этой причины [7].

При этом конкретными основными звеньями, приводящими к повышению АД при метаболическом синдроме, являются:

активация симпатической нервной системы, вызывающая рост сердечного выброса и, как

следствие, спазм периферических сосудов с повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС); гиперволемиа, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почки и вызывающая повышение сердечного выброса; повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ - эндотелина, тромбоксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простаглицлин и оксид азота под воздействием инсулина.

Значительную роль в патогенезе АГ при МС играет повышение активности симпатической нервной системы [5,9,15,16,31]. Установлено также, что инсулин, как митогенный фактор, усиливает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов за счет стимуляции тканевых факторов роста и синтеза коллагена в атеросклеротических бляшках, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [7]. Кроме того, инсулин является прямым вазодилатирующим агентом, поэтому ИР сама по себе способствует компенсаторному повышению ОПСС [22].

ИР способствует развитию АГ преимущественно через активацию симпатoadrenalной системы - увеличение уровня катехоламинов и, соответственно, повышение симпатической стимуляции сердца, сосудов и почек [19-22]. В условиях ГИ происходит блокирование трансмембранных ионообменных механизмов (снижение активности трансмембранного фермента Na⁺, K⁺ и Ca²⁺-зависимой АТФ-азы), тем самым повышается содержание Na⁺ и Ca²⁺ и уменьшается содержание K⁺, Mg²⁺, рН внутри клетки, в том числе и в гладких миоцитах. Это приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов, ангиотензина II (АТII) и повышению АД [1,2,7].

Активация альфа-1-адренорецепторов играет

важную роль в патогенезе резистентности к инсулину. Считается доказанным, что длительная блокада бета-1-адренорецепторов (а значит активация альфа-1-адренорецепторов) увеличивает риск развития СД-2 типа у пациентов с АГ [30].

Увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек при гиперсимпатикотонии способствует усилению обратного всасывания глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [8,19]. Это приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция

в стенках сосудов, вызывая спазм последних и повышение ОПСС.

Кроме того, при МС развивается выраженная дислипидемия - повышение уровня ТГ, общего ХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2,20,24]. Повышение концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой, в свою очередь, приводит к нарастанию вязкости плазмы, повышению ОПСС и поддерживает высокий уровень АД (таблица).

Таблица. Классификация первичных дислипидемий

Тип	Повышенная фракция	Внешний вид плазмы	Риск атеросклероза	Общий ХС	ТГ	ХС ЛПВП
				уровень в плазме, мг%		
I	ЛПНП	Прозрачная, более жёлтая, чем обычно	Высокий	Гетерозиготная семейная ГХС:400-600. Гомозиготная семейная ГХС:800-1200. Несемейные формы ГХС:240-400.	<200	30-50
II	ЛПНП, ЛПОНП	Мутная, без белого поверхностного слоя	Высокий	300-400	250-500	30-50
III	Липопротеиды промежуточной плотности.	Мутная. Сверху - тонкий молочно-белый слой	Высокий	300-600	300-800	30-50
IV	ЛПОНП	Мутная, без поверхностного белого слоя	Умеренный	<250	300-700	30-50
V	ЛПОНП, хиломикроны	Мутная. Сверху молочно-белый слой	Умеренный	600-800	1500-5000	5-20

ХС- холестерин, ТГ- триглицериды, ГХС- гиперхолестеринемия

На сегодняшний день обсуждается еще одна теория патогенеза АГ при ожирении, согласно которой рост АД обусловлен повышением у этих больных уровня лептина. Показано, что уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела, АД, концентрацией АП II и норадреналина [20,28]. Лептин является

гормоном, синтезируемым адипоцитами висцеральной жировой ткани; его концентрация в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Инсулин и лептин регулируют чувство насыщения на уровне дугообразного и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, стимуляция которых приводит к активации

ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов в плазме [19].

Ренальная гиперсимпатикотония возникает как следствие ГИ, стимуляции центральных механизмов симпатической нервной системы и как результат увеличения выделения норадреналина в симпатических синапсах почек вследствие активации почечной тканевой ренин-ангиотенной системы в условиях ИР. При этом подавление инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена АТ в клетках проксимальных канальцев почек не происходит: экспрессия гена растормаживается, секреция АТ усиливается [32,34]. Исследователи считают, что именно этот механизм лежит в основе обнаруженного увеличения продукции АТФ в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии [35].

Гипер- и дислипидемия вызывают атеросклеротическое поражение сосудов, что также, в свою очередь, способствует прогрессированию реноваскулярной АГ [13,28,32,36]. Необходимо отметить, что самые ранние структурно-функциональные изменения у больных АГ с нарушением углеводного обмена обнаруживаются на уровне периферических сосудов и имеют прогностическое значение [14,17,21,28]. В патологический процесс вовлекаются все компоненты системы микроциркуляции, включая разрежение сосудистого русла, изменения соотношения медиа/просвет, замедление неоангиогенеза, нарушение функции эндотелия. Эти изменения могут быть как причиной, так и следствием АГ.

У пациентов с АГ и нарушением углеводного обмена имеются сложные нарушения функции системы микроциркуляции. Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому

ремоделированию, повреждению структуры сосуда, нарушению процессов ауторегуляции [1,3]. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как ранняя фаза развития атеротромбоза [27,28,33].

Таким образом, учитывая значение метаболических нарушений и факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений и их отрицательное влияние на течение артериальной гипертензии, следует проводить дифференцированную адекватную терапию АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишева Е.К., Красильникова Е.И. Методы диагностики инсулинорезистентности. РМЖ 2002; 8(10): 21-22.
2. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности. Терапевтический архив 1999; 10: 18-22.
3. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных с гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Терапевтический архив 1998; 4: 15-19.
4. Барац С.С., Закроева А.Г. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X: необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома. Кардиология 1998; 8: 37-39.
5. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X. Часть 1. История вопроса и терминология. Эфферентная терапия 2000; 6 (2): 315.
6. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология 2009; 49 (4): 19-24.
7. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: 2002; 394.

8. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома. Кардиология 1999; 8: 37-39.
9. Исмаилов С.И., Яфасов К.М., Сирожиддинова Н.З. Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2. Проблемы эндокрин 2003; 49 (2): 17-21.
10. Карпов Ю.А. Артериальная гипертония у лиц старше 80 лет: проблема может быть успешно решена. Кардиология 2008; 48 (11): 69-73.
11. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск: 2001; 156.
12. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. 2002; 124-128.
13. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. М.: 2005; 35.
14. Маколкин В.И., Бранько В.В. Метод ЛДФ в кардиологии. Пособие для врачей. М.: 1999; 48.
15. Мамырбаева М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Артериальная гипертензия 2004; 6 (5): 34-38.
16. Мистюкевич И.И., Бакалец Н.Ф., Мистюкевич А.П. Клиническая эффективность Локрена. Рецепт 2005; 1(39): 85-89.
17. Минушкина Л.О., Бражник В.А., Носиков В.В., Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Ассоциация генетических факторов с клиническими особенностями гипертонической болезни у больных с отягощенным семейным анамнезом. Кардиология 2010; 50 (2): 38-46.
18. Новиков В.И. и др. Лечение сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 2: 78-85.
19. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. Русский медицинский журнал 2002; 10 (11): 486-491.
20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004: 168.
21. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Журнал для практикующих врачей «Сердце» 2003; 2 (3): 9.
22. Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Издательство Реафарм; 2004: 136.
23. Anderson P.J., Critchley A.H., Chan J.C.N. et al. Factor analysis of metabolic syndrome: obesity of insulin resistance as the central abnormality. International Journal of Obesity 2001; 25: 1782.
24. Blaha M., Elasy T.A. Clinical Use of the Metabolic Syndrome: Why the Confusion. Clin. Diabetes. 2006; 24 (3): 125-131.
25. Carfentier Y.A., Portois L., Malaisse W.J. 3 Fatty acids and the metabolic syndrome. Am. J. Clinical Nutrition. 2006; 27 (83): 1499-1504.
26. Cashin A., Hemphill L., Holmvang G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet, QUIET Investigators. Quinapril Ischemic Event Trial. Amer. J. Cardiology 1999; 83: 43-47.
27. Diet F., Pratt R.E., Berry G.J. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation 1996; 94: 2756-2767.
28. Ed. Norman M. Kaplan. Metabolic aspects of Hypertension. London(UK): Science Press: 1994.
29. Messery F.H. Left ventricular hypertrophy as a coronary risk factor. Blood 1992; 1: 28-30.
30. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2003; 4(6): 11-18.
31. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabets. 1988; 37: 1595-1607.
32. Shankar A., Klein R., Klein E., Nieto F.J., Moss S.E. Relationship Between Low - Normal Blood Pressure and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. Hypertension 2007; 49 (1): 48-54.
33. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia 2002; 59 (21): 22-29.
34. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension 1999; 17: 151-183.
35. Zang S.L., Chen X., Hsien T.J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney

proximal tubular cells. J Endocrinol. 2002; 172: 333-334.
36. Zillich A.J. and Haines T. ASHP Therapeutic

Position Statement on the Treatment of Hypertension. Am. J. Health Syst. Pharm. 2006; 63(11): 1074-1080.

SUMMARY

METABOLIC SYNDROME AND RISK FACTORS FOR DEVELOPING ARTERIAL HIPERTENSIA

Dadashova N.

Central hospital of oilers, Buku, Azerbaijan

Insulin Resistance and the resulting hyperinsulinemia is a collection of heart disease risk factors that increase the chance of developing arterial hypertension – a key symptom of Metabolic Syndrome (MS).

The basic role in pathogenesis of AH at MS belongs to insulin resistance (IR) and is caused by its compensative hiperinsulinemia (HI) in a combination with accompanying metabolic infringements. Beside this at MS develops expressed dislipidemia – an increase of TH level, the general XS, LPLD and decrease of LPHD.

Recently one more theory of AH pathogenesis was discussed with adiposity according to which growth the AP is caused by increase of leptine level at these patients.

Thus, pathogenesis of AH at patients with metabolic variations and risk factors is very combined, varied and requires the differentiated and multilateral methods of treatment.

Key words: an arterial hypertension, metabolic variations, risk factors.

РЕЗЮМЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Дадашева Н.Х.

Центральная больница нефтянников, Баку, Азербайджан

Интенсивные поиски механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) продолжают по сей день. Одним из важнейших факторов риска является наличие метаболического синдрома (МС).

Предполагается, что основная триггерная роль в патогенезе АГ при МС принадлежит инсулинорезистентности и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кроме того, при МС развива-

ется выраженная дислипидемия – увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности.

В последнее время обсуждается еще одна теория патогенеза АГ при ожирении, согласно которой рост АД обусловлен повышением уровня лептина у этих больных.

Таким образом, патогенез АГ у пациентов с метаболическими изменениями и факторами

риска очень сложен, разнообразен и требует дифференцированного подхода к лечению.

რეზიუმე

მეტაბოლური დარღვევებისა და რისკის ფაქტორების სტრუქტურა არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა შორის

ნ. დადაშევა

ნავთობმომპოვებელთა ცენტრალური საავადმყოფო, ბაქო, აზერბაიჯანი

სტატიაში მოცემულია რეტროსპექტული და თანამედროვე ლიტერატურის მიმოხილვა არტერიული ჰიპერტენზიის (აჰ) განვითარების მექანიზმების შესახებ. შედარებით მცირე ადგილი განეკუთვნება გენეტიკური მექანიზმების შესწავლას. აჰ-ს განვითარების მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორს წარმოადგენს ასაკი, თუმცა უმნიშვნელოვანესია მეტაბოლური სინდრომის (მს) არსებობა.

ვარაუდობენ, რომ ძირითადი ტრიგერული როლი აჰ-ს პათოგენეზში მიეკუთვნება ინსულინრეზისტენტობას (ირ) და მის მიერ გამოწვეულ კომპენსატორულ ჰიპერინსულინემიას (ჰი) თანდართულ მეტაბოლურ დარღვევებთან ერთად. გარდა ამისა, მს-ის დროს ვითარდება გამოხატული დისლიპიდემია, კერძოდ, ტრიგლიციდიდების, საერთო ქოლესტერინის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების მატება და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების შემცირება.

უკანასკნელ ხანებში განიხილება ჭარბი წონის დროს აჰ-ის პათოგენეზის კიდევ ერთი თეორია, რომლის თანახმადაც არტერიული წნევის მომატება ამ ავადმყოფებში განპირობებულია ლეპტინის დონის ზრდით.

ამგვარად, მეტაბოლური დარღვევებისა და რისკ-ფაქტორების მქონე პაციენტებში აჰ-ის პათოგენეზის დადგენა საკმაოდ რთულია და საჭიროებს მკურნალობისადმი დიფერენცირებულ მიდგომას.

THE IMPACT OF THYROID DISEASES ON BONE METABOLISM AND FRACTURE RISK

Amashukeli M., Giorgadze E., Tsagareli M., Nozadze N., Jeiranashvili N.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine,
Department of Internal Diseases, Tbilisi, Georgia*

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk [13]. Osteoporosis is related to decreased bone strength, which encompasses both bone quantity and quality. The disease develops slowly, over the long time period and very often its first manifestation is a fracture; for this reason osteoporosis is called the “silent disease” [2].

WHO considers the importance of osteoporosis next to the diseases such as coronary heart disease, oncologic diseases, diabetes mellitus [10]. In fact, the mortality during the first 6 months after the osteoporotic fracture of the femoral neck is up to 30% [2].

There are the primary (postmenopausal, senile, juvenile, idiopathic) and secondary forms of osteoporosis. One of the leading causes of secondary osteoporosis are thyroid diseases [8]. As thyroid disorders are prevalent among Georgian population, recognition of secondary osteoporosis, developed on the background of thyroid pathologies, carries special importance.

Mature bone is a dynamic system that continuously remodels itself. Bone is resorbed by osteoclasts and is replaced by osteoblasts. In the normal state, these actions are tightly coupled [33]. The remodeling process is influenced by thyroid hormones. Thyroid hormones act via the thyroid receptor (TR), which is a nuclear receptor and acts as a transcription factor [27]. TR exists as several isoforms. In the skeleton, TR α 1 and TR β 1 are expressed in growth plate chondrocytes, bone marrow stromal cells, and bone-forming osteoblasts, but it is not certain whether they

are present in bone-resorbing osteoclasts [11]. Along with the receptor-mediated action, thyroid hormones act on bone via complex cytokine and growth factor signaling pathways, including the Indian hedgehog/parathyroid hormone-related peptide feedback loop and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 and fibroblast growth factor receptor-3 signaling pathways [30,34]. Triiodothyronine (T3) has been demonstrated to regulate chondrocyte proliferation, promote terminal differentiation and induce mineralization and angiogenesis [21]. Thyroid hormone stimulates production of type II and X collagen and alkaline phosphatase (ALP), a marker of bone mineralization [25].

According to Wexler and Sharretts, not only thyroid hormones, but also thyroid stimulating hormone (TSH) influences bone metabolism and it acts via the receptor as well. The TSH receptor (TSHr) is a membrane protein that regulates transcription via secondary messengers, such as cyclic adenosine monophosphate and it has recently been demonstrated in osteoblast and osteoclast precursors [6]. TSH seems to be an inhibitor of bone turnover. In cell culture, TSH inhibits osteoclast formation, resorption and survival [33]. But the data about the action of TSH on bone in vivo is controversial [10,16].

Bone mineral density (BMD), assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) remains the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. DXA enables to measure the bone mineral density and bone mineral content in different parts of the skeleton. According to the consensus of WHO, the diagnosis of osteoporosis is based upon T-score, which indicates the number of standard deviations (SD) above or below the mean BMD

values for young healthy adults. Based on the 1994 WHO report [35], osteoporosis is defined as a BMD value at least -2.5 SD below the mean value of a young healthy population ($T\text{-score} \leq -2.5$). The data of large prospective studies indicate, that BMD values correlate tightly with the risk of fractures [12].

The meta-analysis of large studies demonstrated the definite relationship between thyroid diseases and bone mineral density as well as the fracture risk, namely by overt and subclinical thyrotoxicosis, hypothyroidism and the treatment with the suppressive doses of levothyroxine. There is coherent evidence, that thyrotoxicosis causes severe osteoporosis and pathologic fractures. The risk of fractures remains increased within 5 years of the diagnosis of hyperthyroidism [32]. The degree of BMD decrease is different according to various authors, but Harvey and O'Shea found that it makes approximately 12-15% in the lumbar spine, 13-17% in the proximal femur and 15-20% in the radius [18].

The meta-analysis of 20 studies, including 902 patients with overt thyrotoxicosis (TT) demonstrated the significant decrease of BMD in untreated patients, whereas the significant improvement, even the normalization of BMD was noted after starting treatment of the primary disease. The analysis of the influence of TT on fracture risk (62 830 patients) revealed significant increase of femoral neck fracture risk in patients with the history of TT compared to control group [1]. The risk increased significantly with the prolonged history of thyrotoxicosis [13].

According to Vestergaard and Mosekilde, the treatment regimen also affects the fracture risk in patients with Graves' disease. The fracture risk in patients with hyperthyroidism ($n=11776$) was studied in a large prospective study in Denmark. The control group included healthy population of the same sex and age. After starting the treatment of TT, the fracture risk decreased and it was significantly lower in patients who had undergone surgery compared

to those under conservative and radioiodine therapy [31]. According to some authors, radioiodine treatment may even increase fracture risk in patients with autoimmune TT [15]. Presumably, this may be related to the significant increase in antibodies to the receptor of thyroid stimulating hormone (antiTSHr) during and after the radioiodine treatment, while this is not observed in case of surgical treatment: the level of antibodies decreases during the first year after the total as well as subtotal thyroidectomy [24]. But the data about the level of antiTSHr and fracture risk during conservative treatment is controversial and this issue needs further investigation.

Subclinical thyrotoxicosis (STT) is defined as the suppression of TSH while the serum triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) are normal [4]. According to the epidemiologic studies in the USA (17 353 people), the prevalence of subclinical TT is 3,2% [20]. It increases in iodine-deficient regions from 0,7 % in children, 6,4 % in adults, up to 15,4 % in elderly and 14-21 % in patients treated with thyroid hormones [7]. The U.S. Preventive Services Task Force defines STT as the disease which increases the risk of osteoporosis and osteoporotic fractures, but this has not been completely proven [19].

The data of several large studies, which investigated the fracture risk in 15 316 postmenopausal women (age range 55-80 years), demonstrated that in patients with low thyroid stimulating hormone (TSH) ($<0,1$ mIU/L), as well as borderline TSH ($<0,5$ mIU/L), the BMD in femoral neck and the whole body was significantly lower than in patients with normal TSH; accordingly, the incidence of vertebral fractures in radiographs - was significantly higher. Other laboratory findings were similar in these two groups of patients [22].

The suppressive doses of thyroid hormones are used for the treatment of highly-differentiated thyroid cancer after the total or subtotal thyroidectomy. According to the recommendation of

British Thyroid Association, the patients operated for the differentiated thyroid cancer should receive levothyroxine in doses high enough to suppress the level of TSH $<0,1$ mIU/L during their whole life [5].

The review article by Schneider and Reiners included 63 studies published in the period of 1990-2001, which covered the issue of the impact of levothyroxine treatment on BMD. When analyzing the data considering the sex and menopausal status of the patients, it was demonstrated that the suppressive treatment did not influence BMD in males and premenopausal females [29]. The results for postmenopausal women are controversial [26,29]: many researchers could not prove the impact of suppressive treatment neither on lumbar spine, nor on proximal and distal cortical bone [9,17]. Other authors demonstrated reduction of bone density on different parts of the skeleton in pre- and postmenopausal women and as well as in men [28]. So, despite numerous studies, it's very difficult to draw a conclusion about the impact of suppressive doses of thyroid hormones on BMD.

Recent population studies have shown that hypothyroidism is associated with an increased risk of fracture and it remains high during 10 years of the diagnosis of hypothyroidism [32]. Although the underlying mechanisms are unclear, because the BMD is increased in this case.

The achievement of normal hormone state in patients with thyroid disorders prevents bone loss and leads to the improvement of BMD values. Despite that, in many cases the level of BMD decrease may be so significant that the normalization of thyroid function may not be enough and antiosteoporotic treatment should be initiated [1]. There are several groups of medications for the treatment of osteoporosis [23]. The choice of the drug is made on individual basis, but nowadays bisphosphonates with the preparations of calcium of vitamin D are used most successfully and with the least adverse effects.

REFERENCES

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. Проблемы Эндокринологии 2007; 53:9-15.
2. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. 2003; 7-8.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии 1998; 1:4-7.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология 2000; 172-188.
5. AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. Endocr Pract 2001; 7: 202-220.
6. Abe E, Mariani R, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115:151-162.
7. Aghini-Lombardi F, Antonaceli L, Martino E et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagani Survey. J Clin Endoc Metab. 1999; 84:561-566.
8. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition with selected updates for 2003. Endocr Pract. 2003; 9: 554-564.
9. Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study. Horm Res. 2005; 64:293-298.
10. Bassett JC, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. Bone 2008; 43:418-426.
11. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. Trends Endocrinol Metab. 2003; 14: 356-364.
12. Bonnick S. L. Bone Densitometry in Clinical Practice, Application and Interpretation. Humana Press Inc. 2004; 13-18.
13. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-650.
14. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women.

- Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; 332:767-773.
15. Franklyn J, Maisonneuve P, Sheppard M et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1998; 338:712-718.
 16. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, et al. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrin.* 2005; 30:237-246.
 17. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:529-533.
 18. Harvey C.B., O'Shea P.J., Scott A.J. et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab.* 2002; 75: 17-30.
 19. Helfand M. U.S Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004; 140:128-141.
 20. Hollowell J.C, Staehling N.W, Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Endoc Metab.* 2002; 87:489-499.
 21. Ishikawa Y, Genge BR, Wuthier RE, et al. Thyroid hormone inhibits growth and stimulates terminal differentiation of epiphyseal growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1398-1411.
 22. Jamal SA, Leiter RA, Bayoumi AM et al. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteopor Inter.* 2005;16:534-40.
 23. Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Saunders 2008, An Imprint of Elsevier.
 24. Laurberg P, Wallin G, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrin.* 2008; 156: 69-75.
 25. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, et al. Thyroid hormones promote chondrocyte differentiation in mouse ATDC5 cells and stimulate endochondral ossification in fetal mouse tibias through iodothyronine deiodinases in the growth plate. *L Bone Miner Res.* 2002; 17:443-454
 26. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol.* 2002; 79:62-69.
 27. Robson H, Siebler T, Stevens DA, et al. Thyroid Hormone acts directly on growth plate chondrocyte to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000; 141:3887-97.
 28. Ross D, Neer R, Ridgway E, et al. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987; 82: 1167-1178.
 29. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:455-470.
 30. Stevens DA, Hasserjian Rp, Robson H et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2431-2442.
 31. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002; 12:411-419.
 32. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:139-144.
 33. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and Bone. *Endocrinol Metabol Clin North America* 2007; 36: 3: 673-705. Review Article.
 34. Williams G.R. Actions of thyroid hormones in bone. *Pol J Endocrinol*, 2009; 60:5:380-388.
 35. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.

SUMMARY

THE IMPACT OF THYROID DISEASES ON BONE METABOLISM AND FRACTURE RISK

Amashukeli M., Giorgadze E., Tzagareli M., Nozadze N., Jeiranashvili N.

*Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine,
Department of Internal Diseases, Tbilisi, Georgia*

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. One of the leading causes of secondary osteoporosis are thyroid diseases; this fact carries special importance for Georgia because of thyroid disease prevalence in Georgian population.

In the present article we discuss the mechanisms, by which thyroid hormones and thyroid stimulating hormone (TSH) act on bone. We also present the data of meta-analysis of large studies, which demonstrate the complex relationship between the thyroid diseases and bone mineral density as well as the fracture risk; namely by overt

and subclinical thyrotoxicosis, hypothyroidism and the treatment with the suppressive doses of levothyroxine. Beside that, we review the related data and the possible reasons, why different treatment regimens of Grave's disease: conservative, operative and radioiodine are related to different fracture risks.

Finally, we discuss briefly the practical aspects of the treatment of secondary osteoporosis, related with thyroid diseases.

Key words: osteoporosis, thyroid hormones, thyroid receptors, overt thyrotoxicosis, subclinical thyrotoxicosis, hypothyroidism, levothyroxine, suppressive treatment, bone mineral density.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ

Амашукели М.Т., Гиоргадзе Е.Р., Цагарели М.З., Нозадзе Н.Л., Джеиранашвили Н.Д.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили;
факультет медицины, департамент внутренних заболеваний, Тбилиси, Грузия*

В обзорной статье рассмотрены современные теории о влиянии гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона на костную плотность. Приводятся новейшие данные о взаимосвязи между патологиями щитовидной железы, минеральной плотностью кости и риском переломов. Проанализированы результаты влияния различных методов лечения болезни Грейвса на развитие риска переломов, а также современные аспекты лечения вторичного остеопороза, развивающегося в результате заболеваний щитовидной железы.

Анализ обширного материала позволяет заключить, что при тиреоидных патологиях особое внимание следует уделять сохранению костной массы, что ставит перед необходимостью проведения превентивных мероприятий с целью устранения опасности развития остеопороза.

Статья предназначена для клиницистов-эндокринологов, ревматологов и терапевтов.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა გავლენა ძვლის მეტაბოლიზმზე
და ოსტეოპოროზული მოტეხილობის რისკზე

მ. ამაშუკელი, ე. გიორგაძე, მ. ცაგარელი, ნ. ნოზაძე, ნ. ჯვირანაშვილი

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,
მედიცინის ფაკულტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში განხილულია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების და თირეოტროპული ჰორმონის ძვალზე ზემოქმედების თანამედროვე თეორიები. წარმოდგენილია უახლესი მონაცემები იმის შესახებ, თუ როგორი ურთიერთკავშირი არსებობს ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიებს, ძვლის მინერალურ სიმკვრივესა და მოტეხილობების რისკს შორის. განხილულია, როგორ გავლენას ახდენს გრეივისის დაავადების მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდი მოტეხილობების განვითარების რისკზე. წარმოდგენილია, აგრეთვე, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებით გამოწვეული მეორადი ოსტეოპოროზის მკურნალობის თანამედროვე ასპექტები.

მრავალრიცხოვანი მასალის გაანალიზების საფუძველზე დადგენილია, რომ თირეოიდული პათოლოგიების დროს განსაკუთრებული ყურადღება უნდა დაეთმოს ძვლოვანი მასის შენარჩუნებას და დროულად გატარდეს პრევენციული ღონისძიებები ოსტეოპოროზის თავიდან აცილების მიზნით.

წარმოდგენილი სტატია დაეხმარება კლინიცისტ-ენდოკრინოლოგებს, რევმატოლოგებსა და თერაპევტებს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებთან დაკავშირებული ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში.

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ О НОСИТЕЛЬСТВЕ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ БАКУ И НАХЧИВАНА

Ибрагимов З.Н., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К.

*НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова;
Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан*

Проблема объективной оценки широты распространения инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), целенаправленно исследуемая среди населения Азербайджанской Республики уже на протяжении более 20-и лет, по сей день не решена, поскольку необходимые сероэпидемиологические исследования проведены далеко не во всех регионах страны [2,5].

Как известно, в качестве показателей, отражающих интенсивность циркуляции ВГВ и ВГС в конкретной группе населения или на определенной территории, могут быть использованы следующие показатели: 1) заболеваемость острыми формами гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС); 2) заболеваемость хроническими ГВ и ГС и 3) частота выявления среди здорового населения соответствующих серологических и молекулярных маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, отражающих распространенность среди населения соответствующих субклинических форм инфекций [11,13].

Однако, оценка эпидемиологической ситуации в Азербайджане посредством первых двух показателей оказалась затруднительной по двум причинам: 1) согласно официальным данным Министерства здравоохранения Азербайджана, за последние 15 лет в стране отмечалось постепенное снижение показателей заболеваемости острыми ГВ и ГС, что не соответствует тенденции, отмечаемой в мире в целом; 2) данные, отражающие число больных хроническими вирусными гепатитами в официальных сводках Министерства здравоохранения отсутствуют [9].

Исходя из этого, мы пришли к заключению о том, что о распространенности среди населения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС можно судить лишь на основании результатов определений частоты выявления серологических маркеров инфицирования этими вирусами среди здоровых жителей нашей страны.

Путем анализа ранее опубликованных нами данных [1,3-5], отражающих частоту выявления упомянутых маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у взрослого здорового населения Азербайджана, мы приняли во внимание тот факт, что серологические исследования по определению в сыворотке крови поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (anti-HCV) проводились лишь среди жителей Баку и Нахчивана, в то время как аналогичные исследования среди здорового населения других городов и сельской местности страны по сей день не проведены.

Вместе с тем, учитывая, что в этих городах сосредоточено не менее четверти населения всей страны и более трети всего городского населения Азербайджана, мы сочли возможным придти к заключению, что результаты могут дать хотя бы ориентировочное представление о распространенности рассматриваемых инфекций среди населения Азербайджанской Республики в целом, и вынести суждение о характере эпидемиологической ситуации в стране в отношении носительства маркеров вирусных гепатитов В и С.

Однако, сравнив результаты определения HBsAg и anti-HCV в крови здоровых жите-

лей Баку, полученные в нескольких исследованиях [1,3-5], мы обнаружили, что они в определенной мере различались между собой. Поэтому, на основании этих результатов, мы решили определить те величины частоты выявления HBsAg и anti-HCV, которые наиболее объективно отражают распространенность этих инфекций среди здорового населения Баку.

Разумеется, эти величины можно было бы, методически безупречно, определить путем пересчета процентных показателей частоты выявления каждого из этих маркеров, исходя из общего числа здоровых лиц, вовлеченных во все эти исследования. Однако, такой подход был бы недостаточно корректен, поскольку проведенные ранее исследования осуществлялись в разных лабораториях и с использованием различных диагностических тест-систем [7].

Это обстоятельство побудило нас рассмотреть возможность «усреднения» показателей частоты выявления HBsAg и anti-HCV более простым, хотя и менее точным путем мета-анализа - аппроксимации, основанной на известном из статистики положении о том, что при нормальном распределении изменяющихся параметров его «крайние» - минимальные и максимальные значения ограничивают истинную амплитуду колебания этих показателей [6].

Наблюдения были осуществлены в трех учреждениях: 1) в НИИ гематологии и

трансфузиологии обследовано 47454 доноров; 2) в Национальном центре онкологии - 5790 доноров и 3) в лаборатории функционирующего в Баку медицинского центра «Красный полумесяц» - 2345 здоровых лиц [3,4,8,10].

При этом для использования такого подхода в качестве фактического материала мы избрали результаты трех, проведенных за последние 10 лет, сероэпидемиологических исследований, в которые было вовлечено достаточно большое количество здоровых лиц: безвозмездных доноров в возрасте от 18 до 60 лет, а также здоровых лиц, подвергшихся профилактическому обследованию. Все исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа – ИФА (ELISA) с использованием соответствующих коммерческих наборов реагентов компаний “Human” (Германия) – в НИИ гематологии и трансфузиологии, а также в Национальном центре онкологии и “DRG” (США) – в Медицинском центре “Красный полумесяц”. Оценка результатов всех исследований производилась с помощью многоканальных фотометров.

В общей сложности серологически на маркеры инфицирования ВГВ и ВГС было обследовано 55589 взрослых здоровых жителей Баку, что составило около 2% всего населения города.

Путем подобного подхода мы установили, что “усредненные” частоты выявления HBsAg и anti-HCV у здоровых жителей Баку составили 2,9% и 3,8%, соответственно (таблица).

Таблица. Показатели серологических исследований жителей Баку на наличие у них HBsAg и anti-HCV, проведенных в различных медицинских учреждениях

Учреждение	Число обследованных	Выявлен HBsAg		Выявлены anti-HCV	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
НИИ ГиТ	47454	1358	2,9	1709	3,6
НЦО	5790	184	3,2	307	5,3
МЦ-КП	2345	63	2,7	82	3,5
Всего	55589	1605	2,9	2098	3,8

условные обозначения: НИИ ГиТ - НИИ гематологии и трансфузиологии;

НЦО - Национальный центр онкологии;

МЦ-КП - Медицинский центр “Красный полумесяц”

Серологическое исследование среди здоровых жителей Нахчивана было проведено 1326 лицам в возрасте от 17 до 65 лет. Согласно полученным результатам HBsAg был выявлен у 57-и реципиентов, а anti-HCV – у 73-х, что составило 4,3% и 5,5% от числа обследованных лиц, соответственно [1].

Приняв за основу эти результаты с учетом выделенных ВОЗ критериев эндемичности территорий [12,14], мы пришли к заключению, что как Баку, так и Нахчиван могут быть отнесены к числу территорий со средней частотой хронического носительства ВГВ и с умеренной эндемичностью в отношении инфекции, вызванной ВГС.

Вместе с тем, учитывая определенное различие между рассчитанными нами величинами показателей, отражающих распространенность этих инфекций в Баку и Нахчивани, мы сочли необходимым определение их «усредненной» величины для экстраполяции этих показателей на всю территорию Азербайджана.

Исходя из того, что население Баку примерно в 10 раз превышает население Нахчивана, мы пересчитали процентные показатели частоты выявления как HBsAg, так и anti-HCV с учетом суммарного числа жителей обоих городов. Оказалось, что «усредненные» для обоих городов частоты выявления HBsAg и anti-HCV составляют 3,0% и 4,0%, соответственно.

Таким образом, согласно нашим расчетам, среди здорового населения Баку и Нахчивана средняя частота выявления HBsAg составила 3,0%, а антител к ВГС - 4,0%.

Осознавая, что полученные данные недостаточны для объективного суждения о широте распространенности инфекций, вызванных ВГВ и ВГС в целом по стране, мы, приняв во внимание вышеупомянутый факт концентрации в этих городах значительной части населения Азербайджана, сочли возможным заключить, что приведенные выше

показатели в определенной степени отражают интенсивность циркуляции ВГВ и ВГС среди населения Азербайджана в целом. Поэтому мы полагаем, что территория Азербайджанской Республики, как и города Баку и Нахчиван, могут быть причислены к территориям со средней частотой хронического носительства ВГВ и с умеренной эндемичностью в отношении инфекции, вызванной ВГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимов З.Н., Тагизаде Р.К., Керимов А.А., Мамедов М.К. Результаты сероэпидемиологического обследования населения Нахчиванской Автономной Республики на вирусные гепатиты. Азербайджанский. Ж. Онкологии 2005; 1: 94-96.
2. Мамедов М.К. Трансфузионные вирусные гепатиты в Азербайджане. Инфекция и иммунитет. Баку: 2008; 1: 12-17.
3. Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. О распространении инфекции, вызванной вирусом гепатита В среди населения Азербайджана. Экоэнергетика. Баку: 2007; 2: 13-15.
4. Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. О распространении инфекции, вызванной вирусом гепатита С в Азербайджане. Современные достижения азербайджанской медицины 2007; 4: 56-60.
5. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Тагизаде Р.К., Михайлов М.И. Показатели распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди здорового взрослого населения Азербайджана. Мир вирусных гепатитов. М.: 2007; 5: 10-12.
6. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. М.: РАМН; 2000: 51.
7. Таги-заде Р.К., Ибрагимов З.Н., Алиева Н.А. и др. Показатели распространения вирусных гепатитов В и С среди населения г. Баку и г. Нахчиван: подходы к аппроксимации результатов сероэпидемиологического обследования. Экоэнергетика 2006; 1: 54-55.
8. Farhadi N., Najafizadeh M., Karayev Z. Hepatitis C prevalence with normal serum alanine amin-

otransferase in a cohort analytic study of population referred to Iranian Red Crescent clinic in Azerbaijan Republic. In: Abstr. 12-th Int. Symp. on Viral hepatitis and Liver diseases. Paris: 2006; 107.

9. Mamedov M.R., Dadasheva A.E., Kadyirova A.A., Tagi-zadeh R.K. Transfusionally-transmitted viral infections in Azerbaijan Republic: epidemic situation at the first decade of XXI century. In: Science without borders. Innsbruck: 2009; 8-13.

10. Najafizadeh M., Farhadi N., Karayev Z. Prevalence of hepatitis B and elevated serum aminotransferase in part of population in Azerbaijan Republic - In: Abstr. 12-th Int. Symp. on Viral hepatitis and Liver diseases. Paris: 2006; 64.

11. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveillance: Bulletin European sur les Maladies Transmissibles. European Communicable Disease Bulletin 2008; 13:1560.

12. Theodore Sy and M. Mazen Jamal. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Int J Med Sci. 2006; 3(2): 41-46.

13. Thomson B.J., Finch R.G. Hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect. 2005; 11:86-94.

14. World Health Organization. Hepatitis B. WHO, 2002, 76 p. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscr.lyo2002_2.pdf.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE HEPATITIS B AND C INFECTIOUS DISEASE MARKERS IN BAKU AND NAKHTCHIVAN HEALTHY POPULATION

Ibrahimov Z., Tagi-zadeh R., Dadasheva A., Mamedov M.

National Center of Oncology; B. Eyvazov's Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

Article is devoted to an estimation of spreading the subclinical infections caused with hepatitis B and C viruses among healthy adult inhabitants of Baku and Nakhchivan cities by detection of fre-

quency of revealing serological markers of HBV (HBsAg) and HCV (anti-HCV) infections.

The authors by the meta-analysis have generalized the results previously received in several seroepidemiological studies among healthy inhabitants of these cities and came to the conclusion that average HBsAg and anti-HCV detection rate have made - 3,0 % and 4,0 %, accordingly. It has allowed believing that the Azerbaijan Republic can be classified as territory with moderate intensity of circulation of HBV and HCV.

Key words: hepatitis B and C, serological markers.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ О НОСИТЕЛЬСТВЕ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ БАКУ И НАХЧИВАНА

Ибрагимов З.Н., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Мамедов М.К.

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова; Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Представлены данные о распространенности субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) среди взрослого здорового населения Баку и Нахчивана путем определения частоты выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV).

Путем мета-анализа обобщены результаты, полученные ранее в ряде сероэпидемиологических наблюдений при обследовании здорового населения указанных городов. Установлено, что средние величины обнаружения HBsAg и anti-HCV составили 3,0% и 4,0%, соответственно.

Авторы полагают, что Азербайджанская Республика может быть отнесена к территориям с умеренной интенсивностью циркуляции ВГВ и ВГС.

რეზიუმე

ბაქოსა და ნახიყვანის ჯანმრთელ მოსახლეობაში B და C ვირუსული ჰეპატიტების მარკერების მტარებლობის ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის შეფასება

ზ. იბრაჰიმოვი, რ. ტაგი-ზადე, ა. დადაშევა, მ. მამედოვი

ბ. ეივაზოვის სახ. პედაგოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

წარმოდგენილია მონაცემები ბაქოსა და ნახიყვანში ზრდასრულ ჯანმრთელ მოსახლეობის B (ვჰB) და C (ვჰC) ვირუსული ჰეპატიტების სუბკლინიკური ფორმის გავრცელების შესახებ.

მეტა-ანალიზის გზით შეჯამებულია წინამორბედ პერიოდში მიღებული რიგი სეროლოგიური გამოკვ-

ლევების შედეგები და დადგენილია, რომ აღნიშნული ქალაქების ჯანმრთელ მოსახლეობაში HBsAg და anti-HCV გამოვლინების საშუალო სიდიდეებმა შეადგინეს, შესაბამისად, 3,0% და 4,0%. ავტორთა ვარაუდით, აზერბაიჯანის რესპუბლიკა შეიძლება მიეკუთვნოს ვჰB და ვჰC ზომიერი ინტენსივობის ცირკულაციის ტერიტორიებს.

UNEXPECTED NON-SEASONAL INCREASE OF BACTERIAL MENINGITIS CASES IN GEORGIA IN 2009

Mebonia N., Eloshvili M., Malakmadze N., Chlikadze R., Maes E.

South Caucasus Field Epidemiology and Laboratory Training Program, Tbilisi State Medical University; National Centre for disease control and Public Health, Georgia

According to a World Health Organization estimate, about 171 000 people worldwide die from bacterial meningitis each year [1]. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae type b* are main etiologic factors for bacterial meningitis [1,5,6]. Despite many new antibacterial agents, fatality from

bacterial meningitis rates remains high ranging between 2% and 30% [8]. 10-20% among those who survive meningitis suffer permanent damages such as mental retardation, deafness or epilepsy [3,10]. Only two-thirds of patients with bacterial meningitis will present with all three classic symptoms of fever, headache and menin-

gismus (nuchal rigidity) [10]. Peak of incidence usually is in winter and spring [5,10].

In the summer of 2009, within a week's time (13 July-19 July) 9 persons with suspected cases of bacterial meningitis were hospitalized in two Hospitals of Tbilisi (Center for Infectious Pathologies and Iashvili Child Clinic). Our attention was attracted by the increased number of hospitalized patients within non-seasonal period.

Goal of investigation was to establish the existence and extent of the outbreak, to detect possible exposures, and to establish recommendations for prevention activities of disease.

Material and methods. Active search of patients with bacterial meningitis was conducted for the period 20-June – 31-August in the two above-mentioned hospitals - through checking admission registration books and reviewing medical records. We established working case definition: any patient presenting with fever $>38^{\circ}\text{C}$, and one or more of the following: neck stiffness, severe unexplained headache, altered consciousness, nausea, vomiting or other meningeal signs and admitted to the two infections clinics in Tbilisi during the period of 20-June – 31-August.

For laboratory confirmation cerebral spinal fluid (CSF) biochemical and bacteriological (culturing) testing was used. The cerebrospinal fluid was examined for clarity, consistency and tendency to clot, cell counts, glucose and protein analysis and Gram-staining of the centrifuged sediment. To detect risk factors 13 patients' were interviewed.

Close contact persons of bacterial meningitis patients were tested at the laboratory of Tbilisi Public Health Department within the project that was initiated in 2007. Results of testing for 2009 were analyzed to identify a circulating pathogen. The testing of nasopharyngeal swabs by bacteriological method was conducted to identify the carriers among contacts that were defined as family members, classmates or colleagues of patients.

We have reviewed surveillance data of the National Centre for Disease Control and Public Health to study morbidity and mortality of bacterial meningitis in Georgia for the period of 2006-2008. To calculate of the incidence rates we used denominator obtained from the state department of statistics.

Results and their discussion. During the period of 20-June – 31-August in total 32 patients with the clinical diagnosis of bacterial meningitis were hospitalized in both clinics. Of those one patient died, that makes case fatality rate 3%. 78.5% of the hospitalized persons were under 14 years of age, and among them – 70% were preschool children and 47% of preschool age children did not attend kindergarten. Gender ratio of the patients was 1:1. Six patients out of 32 were adults and four from this six were unemployed.

15 (47%) persons of the hospitalized patients were residents of the capital city Tbilisi, the rest of the patients were from the different regions of Georgia. Within the study period (20 June – 31 August) nearly half cases (7 patients) were revealed in Gldani-Nadzaladevi district of Tbilisi, where no single case was reported in 2008. No epidemiological links were detected among 13 interviewed patients. The most common exposure identified through the interviews with patients included active or passive exposure to tobacco smoking (38%), an existence of the recent upper respiratory infection (31%), attending crowded places (23%) and presence of concomitant disease at the time (23%).

The most common symptoms among the hospitalized patients were fever greater than 38°C (97%), severe headache (63%) and at least one of the meningeal sign (71%). All three classic symptoms of meningitis, such as fever, headache and meningismus (cervical rigidity) were present among 15 (47%) patients. In addition, 6 patients were under 2 years of age had fever and some meningeal signs, but severe headache wasn't mentioned in medical records.

69% of patients had unclear CSF, all patients' (100%) CSF were with pleocytosis >100 cells/mm³, among them 47% had pleocytosis ≥1000 cells/mm³ and for 17 % of patients pleocytosis was between 500-999 cells/mm³. Elevated protein (>1 g/l) was revealed among 37% of patients. CSF culture testing was done for 26 (74%) patients and positive results were in 3 cases: 2 cases of *Proteus SPP* and one case of *Staphylococcus aureus*.

Brief assessment of hospital laboratories and interview with laboratory staff revealed possible reasons for negative results such as low quality of media used for testing, failure to use standard methods of CSF collection, inappropriate storage of specimens, and history of antibiotic treatment before sample collection. Out of 26 patients tested for culture, 56% reported previous antibiotic use before sample collection. The reasons of previous use of antibiotics were misdiagnosis by physicians (6 cases), resulting in patients not being tested with essential laboratory methods, or parents of patients were not aware about main symptoms and severity of disease and initiating self-treatment.

Testing of close contact persons of the patients revealed only one carrier of *Neisseria meningitidis*. Total of 634 close contacts of 70 patients with clinical diagnosis of bacterial meningitis were investigated by the laboratory of Tbilisi Public Health Department in 2009. Of those 5 carriers of *Neisseria meningitidis*, 13 carriers of *streptococcus pneumoniae* and 5 carriers of *stapilococcus spp* were revealed.

Since initiation of Surveillance on bacterial meningitis in Georgia in 2006, 130-150 cases were reported every year, but proportion of laboratory confirmed cases did not exceed 15 %. According to the existing data the highest number of clinical bacterial meningitis prior to 2009 occurred in summer of 2006 (Table 1). However, this unusual increase in bacterial meningitis wasn't investigated to confirm existence of the outbreak. Regional distribution showed high prevalence of clinical bacterial meningitis in Western region of country Ajara during 2006-2008 (Table 2). Case fatality rate for the same period ranged from 7.8 % to 11%.

Table 1. Absolute number of cases of Bacterial meningitis notified to National Centre of Disease and Public Health Department of Statistics by months, Georgia, 2008-2009

years	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
2006	3	3	4	7	14	15	36	16	13	13	12	11
2007	8	13	9	15	14	9	2	4	18	14	15	7
2008	15	11	9	15	13	8	9	15	16	14	14	11
2009	13	21	6	18	9	13	23	11	4	25	14	13

Table 2. Incidence of Bacterial Meningitis by Regions per 100000 populations in 2006-2008

Region	2006	2007	2008
Adjara	5.03	3.17	8.68
Tbilisi	2.72	4.09	3.25
Kaxeti	0.74	0.99	1.24
Imereti	7.14	2.72	2.16
Samegrelo	0.84	0.42	0.64
Shida Qartli	1.27	2.87	3.52
Qvemo Qartli	2.56	0.79	1.39
Guria	-	1.44	0.72
Mtskheta-Mtianeti	2.40	0.81	2.54
Racha-lechkhumi	-	-	-
Samtsxe-Javakheti	-	0.48	0.48
Total	2.86	2.25	2.66

We were not able to establish the presence of an outbreak since no single causative agent was isolated. This highlights the importance of having quality laboratory confirmation and role of laboratory in outbreak investigation. According to the articles from other developing countries, poor laboratory confirmation is one of the major obstacles for confirmation of an outbreak [1]. An accurate laboratory identification of the etiologic pathogen of bacterial meningitis is essential to provide optimal patient therapy, appropriate contact management and targeted prevention activities [1,2,7]. Low detection of agents of bacterial meningitis observed among contacts was not supportive for identification of the pathogen. Except poor laboratory techniques, previous use of antibiotics remains the only likely reason for low detection of the pathogen.

Although, we couldn't detect any epidemiological links, it does not exclude the existence of an outbreak, because review of previous literature revealed that, the most cases of meningitis are acquired through exposure to asymptomatic carriers [9] and 10-20 % of the population reported as carriers of the infection at any given time [10].

Identification of any significantly associated common exposures most likely was not possible due to low number of interviews conducted. Relatively high prevalence of the attendance of patients of crowded places, concomitant diseases that may cause immunodeficiency, and exposure to tobacco smoking found in our study are corresponding to the finding in the literature for main risk factors of developing bacterial meningitis [4,5].

Retrospective study of distribution of bacterial meningitis in Georgia shows that, existing data do not represent usual trend, such as seasonal activity in winter and spring. Possible causes of this might be incomplete surveillance or misdiagnosis and low proportion of the confirmed cases.

Limitations of the study. Lack of laboratory confirmation was the major obstacle for verification of an existence of the outbreak. We could not in-

terview all cases because they were not traceable or reachable. We could not estimate secular trends of the disease, because surveillance on bacterial meningitis started in Georgia in 2006. In addition, existing surveillance data did not allow studying distribution of each specific agent because of low proportion of laboratory isolation.

Recommendations. To improve basic laboratory diagnosis on bacterial meningitis by implementing advanced methods that are not affected by the prior use of antibiotics, such as serological testing might be crucial for timely detection of pathogen.

To establish recommendations on prevention activities (particularly on immunization), knowledge of prevalence of specific agents of bacterial meningitis in Georgia, becomes essential.

In order to increase early detection of disease, training of the physicians, to improve their knowledge (about disease) becomes imperative, as well as increasing awareness of population about symptoms of bacterial meningitis and importance of early seeking medical care.

REFERENCES

1. Ceyhan M., Yildirim I., Balmer P., Borrow R., Dikici B., et al. A Prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(7): 1089-1096.
 3. Fonkoua C.M., Taha K.M., Nicolas P., Cunin P., Alonso M.J. Recent Increase in Meningitis caused by *Neisseria meningitidis* Serogroups A and W135, Yaounde, Cameroon. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8(3): 327-330.
 4. Grandgirard D, Leib SL. Strategies to prevent neural damage in pediatric bacterial meningitis. *Curr Opin Pediatric*. 2006; 18: 112-120.
 5. Harrison H.L., Kreiner J.C., Shutt A.Km. et al. Risk factors for Meningococcal Disease in Students in Grades 9-12. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27(3):193-199.
- Heymann L.David. Bacterial meningitis. Control

of Communicable Disease Manual. 18-th Edition. 2004; 355-360.

6. Jador L., Feavers IM., Salisbury D., Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet 2002; 359: 1499-1508.

7. Moura A.S., Mendez P.A., Layton M., Weiss D. Epidemiology of Meningococcal Disease, New York City, 1989-2000. Emerging Infectious Diseases. Centers for Disease control, and Pre-

vention, Atlanta. Georgia. 2003; 9(3): 355-360.

8. Saez-Llorens X., Mccracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003; 361:2139-2148.

9. Spiro CE., Spiro DM. Acute meningitis: focus on bacterial infection. Clin Rev.2004; 14:53-64.

10. World Health Organization. Initiatives for Vaccine Research. State of the art of new vaccines: research & development. Available at: http://www.who.int/vaccine_research (accessed on 17/07/2004).

SUMMARY

UNEXPECTED NON-SEASONAL INCREASE OF BACTERIAL MENINGITIS CASES IN GEORGIA IN 2009

Mebonia N., Eloshvili M., Malakmadze N., Chlikadze R., Maes E.

*South Caucasus Field Epidemiology and Laboratory Training Program,
Tbilisi State Medical University;
National Centre for disease control and Public Health, Georgia*

In summer of 2009, During the period of 20-June – 31-August in total 32 patients with the clinical diagnosis of bacterial meningitis were hospitalized in two hospitals of Tbilisi (Center for Infectious Pathologies and Iashvili Child Clinic). Within a week's time (13 July-19 July) 9 persons with suspected cases of bacterial meningitis were hospitalized in both clinic. Our attention was attracted by the increased number of hospitalized patients within non-seasonal period. Goal of investigation was to establish the extent of the outbreak, to detect possible exposures, and to establish recommendations for prevention activities of disease. For laboratory confirmation cerebral spinal fluid biochemical and bacteriological (culturing) testing was used, but no single causative agent was isolated. To detect risk factors patients' were interviewed. 78.5% (25) of the hospitalized persons were under 14 years of age, and among them – 70% (22) preschool children. The most common exposure identified through the interviews with patients included active or passive exposure to tobacco smoking (38%), an existence of the recent upper respiratory infection (31%), and attending crowded places (23%).

Since causative agents were not isolated, we were not able to establish whether the increasing number of disease was caused from different etiologic pathogens or from single agent. We were not able to establish the presence of an outbreak since no single causative agent was isolated. Previous use of antibiotics remains the only likely reason for low detection of the pathogen. Detected risk-factors for distribution of disease were smoking, existence of the recent upper respiratory infection, and attending crowded places. In order to control increasing number of bacterial meningitis, improving basic laboratory diagnosis by implementing advanced methods that are not affected by the prior use of antibiotics, such as serological testing might be crucial, as well as increasing awareness of population about risk factors of bacterial meningitis and importance of early seeking medical care.

Key words: bacterial meningitis, outbreak, risk-factors.

РЕЗЮМЕ

НЕОЖИДАННЫЙ НЕСЕЗОННЫЙ РОСТ СЛУЧАЕВ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА В 2009 г. В ГРУЗИИ

Мебония Н.М., Елошвили М.Р., Малакмадзе Н.Д., Чликадзе Р.Э., Менс Е.Е.

Южно-Кавказская региональная программа по прикладной эпидемиологии и лаборатории, Тбилисский государственный медицинский университет; Национальный центр по контролю заболеваний и общественного здравоохранения, Грузия

Рассмотрены 32 случая бактериального менингита у больных, госпитализированных в две клиники Тбилиси (Центр инфекционных патологий и Детская клиника им. Иашвили) в период от 20 июня по 31 августа 2009 года. 9 больных поступили в клинику в течение одной недели – с 13 по 19 июля, что свидетельствует о росте количества случаев заболевания в несезонный период.

Целью исследования явилось изучение масштаба вспышки, выявление возможных факторов риска и разработка рекомендаций по профилактике заболевания. Для лабораторного подтверждения диагноза применялись биохимические и бактериологические тестирования спинномозговой жидкости, однако, изолировать инфекционный агент не удалось. Для выявления факторов риска пациенты были опрошены.

25 (78,5%) среди 32-х госпитализированных больных были дети до 14-и лет, из них 22 (70%) - дети дошкольного возраста. Опрос госпитализированных пациентов позволил выявить следующие экспозиционные факторы риска: активное и пассивное курение (38%), наличие инфекционного заболевания верхних дыхательных путей (31%), посещение многолюдных мест (23%).

Поскольку изолирование инфекционного агента, не было достигнуто, мы оказались лишены возможности установления, были ли возрастающие случаи заболевания вызваны различными этиологическими агентами или одним специфическим фактором. Предшествующее применение антибиотиков являлось одной из возможных причин, мешающих выявлению инфекционного патогена. С учетом полученных данных разработаны рекомендации по избежанию роста случаев указанного заболевания: усовершенствования диагностических лабораторных тестов путем внедрения серологических методов, на которые не влияет предшествующее применение антибиотиков; повышение информированности населения о факторах риска бактериального менингита и по вопросам важности своевременного обращения в медицинские учреждения.

რეზიუმე

საქართველოში ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევების მოულოდნელი ზრდა 2009 წლის ზაფხულის თვეებში

ნ. მებონია, მ. ელოშვილი, ნ. მალაკმაძე, რ. ჭლიკაძე, ე. მენსი

გამოყენებითი ეპიდემიოლოგიისა და ლაბორატორიის სამხრეთ კავკასიის რეგიონული სწავლების პროგრამა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; დავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი, საქართველო

თბილისის ინფექციურ პათოლოგიათა ცენტრში და იაშვილის სახელობის ბავშვთა კლინიკაში 32 ავადმყოფი ბაქტერიული მენინგიტის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზირებული იყო 2009 წლის 20 ივნისიდან 30 აგვისტომდე. 9 პაციენტი კლინიკაში მოთავსებულ იქნა ერთი კვირის განმავლობაში – 13-დან 19 ივლისამდე. ყურადღებას იქცევდა ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტთა მზარდი რიცხვი იმ პერიოდში,

როცა სეზონური აქტივობა ბაქტერიული მენინგიტისთვის არ არის დამახასიათებელი. კვლევის მიზანს ეპიდაფეთქების მასშტაბების დადგენა, შესაძლო რისკის ფაქტორების გამოვლენა და დაავადების პროფილაქტიკის მიზნით რეკომენდაციების შემუშავება შეადგენდა. შემთხვევათა ლაბორატორიული დადასტურებისთვის თავ-ზურგ-ტვინის სითხის ბიოქიმიური და ბაქტერიოლოგიური ტესტირება გამოიყენებოდა, თუმცა ინფექციური აგენტის იზოლირება ვერ მოხერხდა. რისკის ფაქტორების გამოსავლენად პაციენტებს ჩაუტარდათ გამოკითხვა. 25 (78.5%) პაციენტი 14 წლამდე ასაკის იყო, მათ შორის 22 (70%) - სკოლამდელი ასაკის. გავრცელებულ ექსპოზიციურ ფაქტორებს, რომლებიც პაციენტთა ინტერვიუს დროს გამოვლინდა, მიეკუთვნება აქტიური და პასიური მოწევა (38%), ზედა სასუნთქი გზების ინფექციური დაავადებები (31%), თავშეყრის ადგილებში ყოფნა (23%).

გამომდინარე იქიდან, რომ ვერ შევძელით ინფექციური აგენტის იზოლირება ვერ მოხერხდა იმის დადგენაც, თუ ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევების მატება გამოწვეული იყო ერთი სპეციფიკური ან სხდასხვა აგენტით. ამის შესაძლო ერთ-ერთ მიზეზად მივიჩნიეთ ანტიბიოტიკების წინასწარი გამოყენება

მიღებული შედეგების საფუძველზე შევიმუშავეთ ჩამოვყალიბოთ რეკომენდაციები ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევების ზრდის თავიდან აცილების მიზნით: ლაბორატორიული კვლევის მეთოდების გაუმჯობესება სეროლოგიური მეთოდის დანერგვის გზით, რომელზეც ანტიბიოტიკების წინასწარი მოხმარება გავლენას ვერ მოახდენს; მოსახლეობის გათვითცნობიერება ბაქტერიული მენინგიტის გავრცელების რისკის ფაქტორებსა და სამედიცინო დახმარებისათვის დროულად მიმართვის შესახებ.

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF BRCA1 PROTEIN IN INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

Burkadze G., Khardzeishvili O., Gudadze M., Tsikhiseli* G., Turashvili G.

*Department of Anatomical Pathology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;
Clinic "Caraps Medline", Tbilisi, Georgia

Breast cancer is one of the major public health problems worldwide. It is the leading cause of cancer death in women in Georgia. Approximately 90% of breast tumors occur sporadically, without known predisposable genetic alterations, and the remaining cases are inheritable [1]. Two major genes have been linked to hereditary breast and ovarian cancers: breast cancer 1 (BRCA1) and breast cancer 2 (BRCA2), which are located on the long arms of chromosome 17 and chromosome 13, respectively. Germ line BRCA1 mutations have been reported to account for 40-45% of hereditary breast cancers and 80% risk for the families whose members have a high incidence of both breast and ovarian cancers [2-4].

The BRCA1 tumor suppressor gene was identified by positional cloning on chromosome 17q21 in 1994 [5]. BRCA1 gene occupies a region of about 100 kilobases, contains 24 exons and encodes a 1,863-amino acid, 220-kDa nuclear phosphoprotein with three important structural motifs, including a highly conserved amino-terminal RING (Really Interesting New Gene) finger motif, a nuclear localization motif, and tandem BRCT (BRCA1 C-Terminal) motifs at its C terminus [5-8]. BRCA1 protein is multifunctional, ubiquitously expressed in all tissues and serves as tumor suppressor protein that functions, in part, as a "caretaker", as well as "gatekeeper" in preserving genomic stability [9]. It has also been implicated in other normal cellular functions including cell cycle regulation, DNA damage response, transcription regulation, replication, and recombination as well as higher chromatin hierarchical control [10].

There are nearly 1000 BRCA1 mutations

identified to date. Most of them are loss-of-function mutations resulting in impaired cell cycle regulation and DNA replication machinery with consequent development of genomic instability and chromosomal abnormalities, and thus promoting carcinogenesis. Most small deletions, insertions, and point mutations lead to premature termination of translation and production of truncated proteins. In familial breast and ovarian cancer cases, BRCA1 follows patterns of biallelic inactivation predicted by Knudson's model (one germline "hit" and one somatic "hit") [11]. The mechanism of BRCA1 mutation mediated carcinogenesis is unknown. It has been suggested that estrogen may play a role in this process similarly to sporadic carcinomas [12].

Breast cancers arising in patients with BRCA1 mutations have characteristic clinical and pathological features, with high incidence of multifocal and bilateral involvement. These are usually high grade, poorly differentiated tumors in younger women, with high mitotic activity and pushing margins, rapid progression without *in situ* component and poor prognosis. BRCA1 mutated tumors are generally triple negative (ER-/PR-/HER2-) and more likely to express oncoprotein p53. It has also been reported that there is a strong link between BRCA1 deficiency and the basal-like phenotype (tumors expressing basal cytokeratins) [13].

Somatic BRCA1 mutations have been identified in sporadic breast and ovarian cancers [14]. BRCA1 protein expression is frequently reduced or lost in sporadic cases, and these tumors share some similarities with hereditary, BRCA1 mutated tumors, including the triple-

negative phenotype [15]. BRCA1 can modulate breast cancer response to chemotherapy. Cancer cells without a functional BRCA1 protein are resistant to antimicrotubule drug-based chemotherapy but are sensitive to DNA-damaging agents [16,17]. It has been reported that immunohistochemically detected BRCA1 positivity indicates the presence of full-length functional protein, while immunohistochemical negativity, besides other factors, may be a result of sporadic BRCA1 mutation [18].

We set out to study the immunohistochemical expression of BRCA1 protein in invasive ductal carcinoma of the breast and assess associations with lymph node status, histologic grade and expression of other biomarkers.

Material and methods. We randomly selected 100 breast cancer patients with invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (IDC, NOS). These patients were diagnosed in the department of Pathological Anatomy, N. Kipshidze Central University Clinic between 2008 and 2010. The age range was from 21 to 71 years. The patients were split into five age groups: 1) ten patients aged from 21 to 30 years, 2) 26 patients aged from 31 to 40 years, 3) 42 patients aged from 41 to 50 years, 4) 12 patients aged from 51 to 60 years, 5) 10 patients aged from 61 to 70 years.

Histopathological examination and grading. Formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections (4 µm) were stained with hematoxylin and eosin. All tumor specimens were re-evaluated by two experienced pathologists, blinded to the patients' history. Histologic grade of invasive tumors was assessed according to the Nottingham Combined Grading System (low grade – grade 1, intermediate grade – grade 2, high grade – grade 3) [19].

Immunohistochemical examination was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections using monoclonal, ready-to-use antibodies (Dako, Glostrup, Denmark) against

estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), HER2/*neu*, and Ki-67 (MIB-1). Breast cancer sections were deparaffinized, then rehydrated through three different concentrations of alcohol and 0.3% hydrogen peroxide for 30 min to block endogenous peroxidase activity. Before incubation with the primary antibodies, tissues were subjected to heat-induced antigen retrieval using citrate buffer (pH 6.0). The antigen-antibody complexes were visualized using polymer based EnVision detection system and DAB chromogen (Dako). The sections were counterstained with hematoxylin.

ER/PR expression was evaluated as the percentage of positive cells, and cases with >1% positive cells were considered positive. HER2/*neu* expression was evaluated according to the ASCO/CAP guidelines [20]. Only the patients with 3+ scores were considered HER2/*neu*-positive. Ki-67 proliferation index was defined as the percentage of positive cells, and cases with >10% positive cells were considered positive.

Anti-BRCA1 mouse monoclonal (GLK-2, Dako) antibody was used for the detection of BRCA1 protein. This antibody recognizes a C-terminus of BRCA1 protein, corresponding to amino acids 1839-1863. BRCA1 was considered positive if more than 10% of cells showed distinctive cytoplasmic or nuclear-cytoplasmic staining.

Specific immunohistochemical staining was evaluated by two pathologists blinded to the patients' family history.

Results and their discussion. Clinical, pathological and immunohistochemical characteristics of 100 breast cancer patients with invasive ductal carcinoma are shown in Table 1.

Histologic grading and lymph node status. All ten cases in the patients aged from 21 to 30 years had intermediate grade tumors, including six lymph node positive cases. Most patients aged from 31 to 40 years also had intermediate grade

tumors, and ten lymph node positive patients in this age group showed high grade (six patients) or intermediate grade (4 patients) tumors. In the patients aged from 41 to 50 years, there was almost equal number of intermediate and high grade tumors and only two patients with low grade tumors. All 19 high grade tumors were lymph node positive as were five out of 21 intermediate grade tumors. None of the patients aged from 51

to 60 years or 61 to 70 years showed low grade tumors and most patients in both age groups were lymph node positive. Of 100 patients, only four patients had low grade tumors, 59 patients had intermediate grade tumors, and 37 patients had high grade tumors (Fig. 1). There were 55 lymph node positive patients in total, and lymph node positivity was associated with higher histologic grade ($p<0.05$).

Table 1. Clinical, pathological and immunohistochemical characteristics of breast cancer patients

	Age range groups					Total
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Histologic grade						
Grade 1	0	2	2	0	0	4
Grade 2	10	18	21	6	4	59
Grade 3	0	6	19	6	6	37
Lymph node status						
Positive	6	10	24	8	7	55
Negative	4	16	18	4	3	45
Estrogen receptors						
Positive	8	14	28	8	8	66
Negative	2	12	14	4	2	34
Progesterone receptors						
Positive	8	24	36	8	8	84
Negative	2	2	6	4	2	16
HER2/neu						
Positive	4	12	10	2	2	30
Negative	6	14	32	10	8	70
Ki-67 (MIB-1)						
Positive	8	18	40	10	10	86
Negative	2	8	2	2	0	14
BRCA1						
Positive	6	12	30	8	8	64
Negative	4	14	12	4	2	36
Total	10	26	42	12	10	100

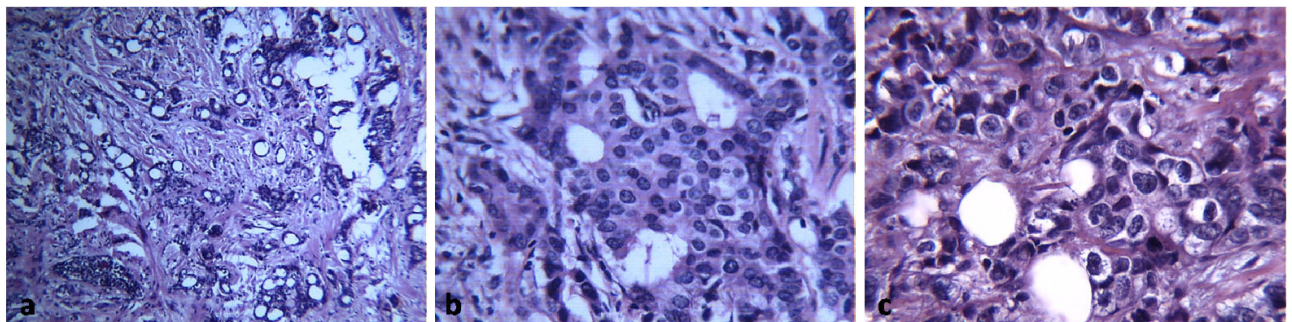


Fig. 1. Invasive ductal carcinoma: a) grade 1, b) grade 2, c) grade 3. H&E staining, x100 (a), x400 (b-c)

Expression of hormone receptors. Estrogen receptor was expressed in a total of 66 patients, while 34 patients were ER-negative. Progesterone receptor was expressed in a total of 84 patients, while 16 patients were PR-negative. Most patients in all age groups were ER-positive

or PR-positive ($p < 0.05$) (Fig. 2a, 2b). HER2/*neu* expression. There were 30 HER2/*neu*-positive patients and 70 HER2/*neu*-negative patients including two patients with equivocal (2+ score) results. The latter two patients were in the 41-50 age range (Fig. 2c).

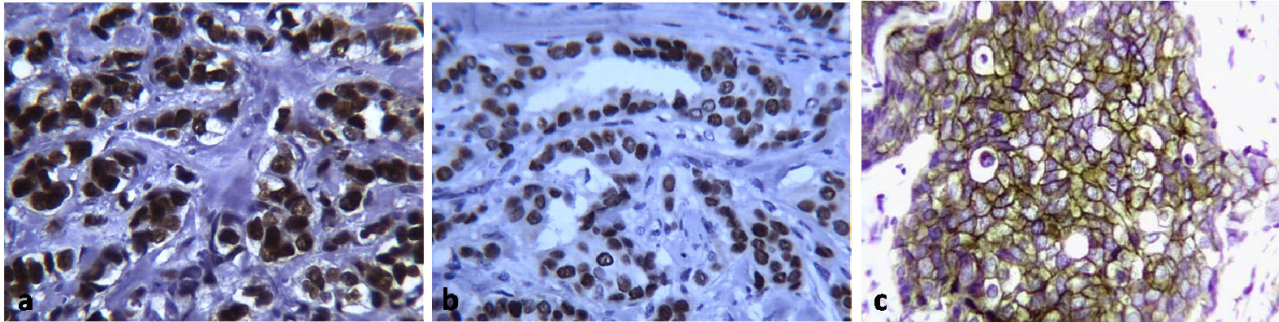


Fig. 2. Invasive ductal carcinoma: a) ER-positive, b) PR-positive, c) HER2/*neu*-positive (3+). IHC staining, x400

Ki-67 proliferation index. Ki-67 was positive in a total of 86 breast cancer patients, while 14 cases were Ki-67-negative. All patients aged from 61 to 70 years expressed Ki-67, and most patients in other age groups were also Ki-67-positive

(Fig. 3a). BRCA1 expression. BRCA1 was expressed in a total of 64 breast cancer patients, while 36 cases were BRCA1-negative (Fig. 3b). Most BRCA1-positive patients were in the 41-50 age group.

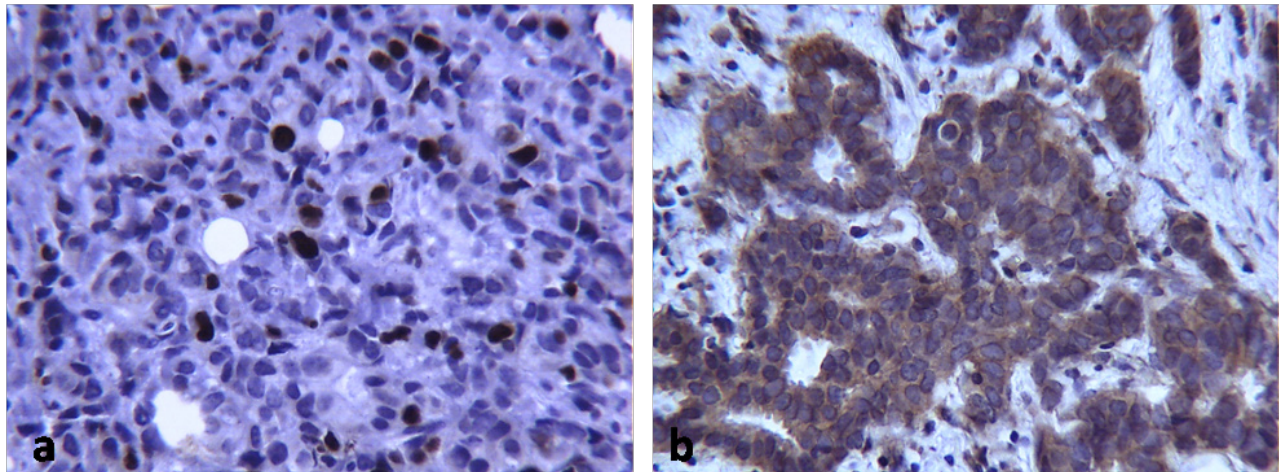


Fig. 3. Invasive ductal carcinoma: a) Ki-67-positive, b) BRCA1 cytoplasmic expression. IHC staining, x400

Histologic grade and biomarker expression in BRCA1-positive patients. Analysis of hormone receptor expression in BRCA1-positive patients showed that all patients aged from 21 to 30 years were ER-positive, and most patients in other age groups were also ER-positive ($p < 0.05$). All patients in the 21-30 and 61-70 age groups were PR-positive, and most

patients aged from 31-50 also expressed PR. Analysis of HER2/*neu* expression showed that most BRCA1-positive patients were HER2/*neu*-negative ($p < 0.05$), especially in the 41-50 age group. BRCA1 expression was associated with histologic grade of invasive breast cancer ($p < 0.05$). None of the BRCA1-positive patients showed low grade tumors and frequency of

intermediate and high grade tumors was not statistically significantly different (Table 2).

Majority of BRCA1-positive patients were in the 41-50 age range.

Table 2. Histologic grade and biomarker expression in BRCA1-positive patients

	Age range groups					Total
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Estrogen receptors						
Positive	6	8	22	6	6	48
Negative	0	4	8	2	2	16
Progesterone receptors						
Positive	6	10	24	4	8	52
Negative	0	2	6	4	0	12
HER2/neu						
Positive	2	6	10	2	2	22
Negative	4	6	20	6	6	42
Histologic grade						
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	6	6	11	4	2	29
Grade 3	0	6	19	4	6	35
Total	6	12	30	8	8	64

Histologic grade and biomarker expression in BRCA1-negative patients. Analysis of hormone receptor expression in BRCA1-negative patients showed that ER-positive and ER-negative patients were equal in number, and most patients in all age groups were PR-positive, especially in the 31-50 age range. Analysis of HER2/neu expression showed that

most BRCA1-negative patients were HER2/neu-positive ($p < 0.05$), especially in the 41-50 age group. Only two BRCA1-negative patients had high grade tumors and only four patients had low grade tumors. Most BRCA1-negative patients showed intermediate grade tumors ($p < 0.05$) (Table 3). Majority of BRCA1-negative patients were in the 31-40 age group.

Table 3. Histologic grade and biomarker expression in BRCA1-negative patients

	Age range groups					Total
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
Estrogen receptors						
Positive	2	6	6	2	2	18
Negative	2	8	6	2	0	18
Progesterone receptors						
Positive	2	14	12	2	2	32
Negative	2	0	0	2	0	4
HER2/neu						
Positive	2	4	12	2	2	22
Negative	2	10	0	4	0	16
Histologic grade						
Grade 1	0	2	2	0	0	4
Grade 2	4	12	10	2	2	30
Grade 3	0	0	0	2	0	2
Total	4	14	12	4	2	36

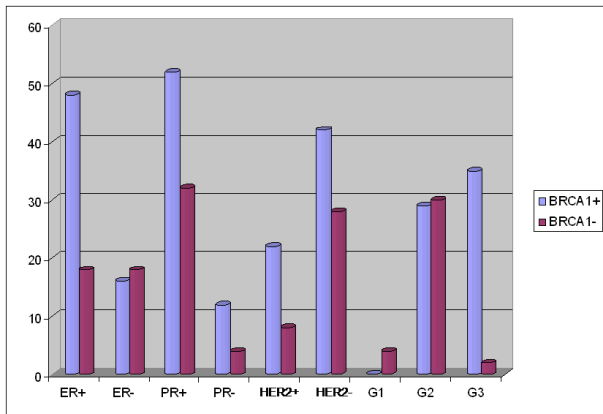


Fig. 4. Histologic grading (G1-G3) and biomarker (ER, PR, HER2/neu) distribution in BRCA1-positive and BRCA1-negative patients

Germ line BRCA1 mutations are thought to account for 40-45% of hereditary breast cancers [2-4]. Tumor suppressor BRCA1 protein plays a role in preserving genomic stability, DNA damage response and cell cycle regulation [9,10], and thus loss-of-function BRCA1 mutations result in genomic instability and chromosomal abnormalities, and tumorigenesis. There is controversy regarding the size and localization of the BRCA1 protein, mainly as a result of differences in formalin fixation, the antigen-retrieval method used, and the specificity of anti-BRCA1 antibodies for immunohistochemistry [21,22]. We used mouse monoclonal (GLK-2, Dako) antibody to study the immunohistochemical expression of BRCA1 protein in invasive ductal carcinoma of the breast, and establish associations with lymph node status, histologic grade and expression of other biomarkers. Anti-BRCA1, GLK-2 [23] antibody has been shown to immunostain the cytoplasm of 15/16 (93.8%) ovarian carcinomas with a mutation in exon 11 and no staining in 8/8 (100%) of tumors with mutations other than exon 11. In ovarian cancer without BRCA1 mutations, GLK-2 produced nuclear or nuclear and cytoplasmic staining in 18/20 (90%) of tumors [24].

There is also a major controversy about the subcellular localization of BRCA1 protein. It has been reported to be a nuclear protein in both tumor and normal cells [8,22,25,26], a nuclear protein in

normal cells but a cytoplasmic protein in tumor cells [27,28], a cytoplasmic protein localized in tube-like invaginations in the nucleus [29], and both nuclear and cytoplasmic protein in cancer cells [21]. Differences in subcellular localization of the BRCA1 protein can affect the interpretation of the immunohistochemical staining [28], and may be caused by tissue fixation conditions and antigen retrieval methods, immunohistochemistry protocols, the specificity and concentration of the primary antibodies, antibody cross reactivity [22,30], and the presence of splice variant isoforms of the protein [8,22]. In our study, none of the breast cancer tissue samples showed solely nuclear BRCA1 expression, in agreement with the literature [21]. However, it has been suggested that results obtained by using C-terminus antibody should be evaluated carefully because of false-positive immunostaining [23].

Breast cancers arising in patients with BRCA1 mutations have characteristic clinical and pathological features, with high incidence of high grade, poorly differentiated tumors and poor prognosis in younger age [13]. In the present study, immunohistochemical BRCA1 expression was associated with higher histologic grade, and majority of BRCA1-positive patients were below 50 years of age ($p < 0.05$). Most BRCA1-negative patients had intermediate grade tumors.

The mechanism of BRCA1 mutation mediated carcinogenesis is unknown. It has been suggested that estrogen may play a role in BRCA-carcinogenesis similarly to sporadic carcinomas [12]. BRCA1 mutated tumors have been reported to be triple negative (ER-/PR-/HER2-) [13]. Immunohistochemically detected BRCA1 positivity has been reported to indicate the presence of full-length functional protein, while negative immunoreactivity may be a result of sporadic BRCA1 mutation [18]. In our study, immunohistochemical BRCA1 expression was positively associated with ER and PR positivity, and negatively associated with HER2/neu overexpression ($p < 0.05$).

The clinical benefits of determining immunohistochemical BRCA1 expression and its potential effects on breast cancer treatment, prevention, and prognosis are apparent [21,31,32]. Although immunohistochemistry can be a valuable preliminary test for detecting the status of BRCA1 expression, BRCA1 protein localization is a complex issue and it is unclear which of the available BRCA1 antibodies gives the most accurate results. Well designed studies are needed to further investigate the performance of various anti-BRCA1 antibodies in formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples, assess their association with BRCA1 gene mutations and determine clinical usefulness of BRCA1 immunohistochemistry.

Acknowledgements. This study was supported by the research grant from the Georgia National Science Foundation (GNSF/ST07/6-223). The content of this publication reflects the views of the authors and do not represent the views of the Georgia National Science Foundation.

REFERENCES

1. Alberg AJ, Lam AP, Helzlsouer KJ. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11(6):435-441.
2. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-271.
3. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343(8899):692-695.
4. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684-1689.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
6. Koonin EV, Altschul SF, Bork P. BRCA1 protein products ... Functional motifs. *Nat Genet* 1996;13(3):266-268.
7. Chen CF, Li S, Chen Y, et al. The nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin-alpha subunit of the nuclear transport signal receptor. *J Biol Chem* 1996;271(51):32863-32868.
8. Thakur S, Zhang HB, Peng Y, et al. Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal. *Mol Cell Biol* 1997;17(1):444-452.
9. Rosen EM, Fan S, Isaacs C. BRCA1 in hormonal carcinogenesis: basic and clinical research. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):533-548.
10. Yarden RI, Papa MZ. BRCA1 at the crossroad of multiple cellular pathways: approaches for therapeutic interventions. *Mol Cancer Ther* 2006;5(6):1396-1404.
11. Scully R, Xie A, Nagaraju G. Molecular functions of BRCA1 in the DNA damage response. *Cancer Biol Ther* 2004;3(6):521-527.
12. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer* 2005;104(8):1567-1574.
13. Osin PP, Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: Immunohistochemistry and molecular analysis. *Breast Cancer Res* 1999;1(1):36-40.
14. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401-1408.
15. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-646.
16. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434(7035):913-917.
17. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434(7035):917-921.
18. Zakhartseva LM, Gorovenko NG, Podolskaya SV, et al. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA 1/2 mutations. *Exp Oncol* 2009;31(3):174-178.
19. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-410.

20. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118-145.
21. Al-Mulla F, Abdulrahman M, Varadharaj G, Akhter N, Anim JT. BRCA1 gene expression in breast cancer: a correlative study between real-time RT-PCR and immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem* 2005;53(5):621-629.
22. Wilson CA, Payton MN, Elliott GS, et al. Differential subcellular localization, expression and biological toxicity of BRCA1 and the splice variant BRCA1-delta11b. *Oncogene* 1997;14(1):1-16.
23. Yoshikawa K, Honda K, Inamoto T, et al. Reduction of BRCA1 protein expression in Japanese sporadic breast carcinomas and its frequent loss in BRCA1-associated cases. *Clin Cancer Res* 1999;5(6):1249-1261.
24. Kashima K, Oite T, Aoki Y, et al. Screening of BRCA1 mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(4):399-409.
25. Scully R, Ganesan S, Brown M, et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996;272(5258):123-126.
26. Thomas JE, Smith M, Rubinfeld B, et al. Subcellular localization and analysis of apparent 180-kDa and 220-kDa proteins of the breast cancer susceptibility gene, BRCA1. *J Biol Chem* 1996;271(45):28630-28635.
27. Lee WY, Jin YT, Chang TW, Lin PW, Su IJ. Immunolocalization of BRCA1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. *Histopathology* 1999;34(2):106-112.
28. Chen Y, Chen CF, Riley DJ, et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995;270(5237):789-791.
29. Coene E, Van Oostveldt P, Willems K, van Emmelo J, De Potter CR. BRCA1 is localized in cytoplasmic tube-like invaginations in the nucleus. *Nat Genet* 1997;16(2):122-124.
30. Bernard-Gallon DJ, Crespian NC, Maurizis JC, Bignon YJ. Cross-reaction between antibodies

raised against the last 20 C-terminal amino acids of BRCA 1 (C-20) and human EGF and EGF-R in MCF 10a human mammary epithelial cell line. *Int J Cancer* 1997;71(1):123-126.

31. Egawa C, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Quantitative analysis of BRCA1 and BRCA2 mRNA expression in sporadic breast carcinomas and its relationship with clinicopathological characteristics. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(6):624-630.

32. Zhou C, Smith JL, Liu J. Role of BRCA1 in cellular resistance to paclitaxel and ionizing radiation in an ovarian cancer cell line carrying a defective BRCA1. *Oncogene* 2003;22(16):2396-2404.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF BRCA1 PROTEIN IN INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

Burkadze G., Khardzeishvili O., Gudadze M., Tsikhiseli* G., Turashvili G.

*Department of Anatomical Pathology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; *Clinic "Caraps Medline", Tbilisi, Georgia*

Immunohistochemically detected BRCA1 positivity has been reported to indicate the presence of full-length functional protein, while immunohistochemical negativity may be a result of sporadic BRCA1 mutation. We set out to study the immunohistochemical expression of BRCA1 protein in breast cancer and assess associations with lymph node status, histologic grade and expression of other biomarkers. We examined 100 patients aged from 21 to 71 years diagnosed with invasive ductal carcinoma. Immunohistochemistry was performed using anti-BRCA1, ER, PR, HER2/*neu*, and Ki-67 (MIB-1) antibodies. Cytoplasmic or nuclear-cytoplasmic BRCA1 expression was identified in a total of 64 breast cancer patients. None of the breast cancer tissue samples showed solely nuclear BRCA1 immunoreactivity. BRCA1 expression was associated with higher histologic grade, and majority of BRCA1-positive patients were below 50 years

of age. Most BRCA1-negative patients had intermediate grade tumors. BRCA1 expression was positively associated with ER and PR positivity, and negatively associated with HER2/*neu* overexpression. Although immunohistochemistry can be an inexpensive and valuable preliminary method for detecting the BRCA1 status, BRCA1 protein localization is a complex issue. Well designed studies are needed to further investigate the performance of various anti-BRCA1 antibodies in formalin- fixed paraffin-embedded tissue samples, assess their association with BRCA1 gene mutations and determine clinical usefulness of BRCA1 immunohistochemistry.

Key words: breast cancer, BRCA1, immunohistochemistry, hormone receptors, HER2/*neu*.

РЕЗЮМЕ

ИММУННО-ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ЭКСПРЕССИЯ BRCA1 БЕЛКА В ИНВАЗИВНОЙ ПРОТОКОВОЙ КАРЦИНОМЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Буркадзе Г.М., Хардзеишвили О.М., Гудадзе М.З., Цихисели* Г.Р., Турашвили Г.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент патологической анатомии, Тбилиси, Грузия; *Клиника “Каранс Медлайн”, Тбилиси, Грузия*

Известно, что экспрессия BRCA1 белка указывает на наличие функционального белка полной длины, а негативность вызвана спорадической мутацией BRCA1 гена. Целью исследования явилось определение иммуногистохимической экспрессии BRCA1 гена при карциномах молочных желез и обнаружение его ассоциации со статусом лимфатических узлов, гистологической степенью злокачественности и экспрессией других биомаркеров. Изучены 100 случаев инвазивной протоковой карциномы у пациентов в возрасте 21-71 лет и проведены иммуно-гистохимические исследования антителами анти-BRCA1, ER, PR, HER2/

neu, и Ki-67 (MIB-1). В 64-х случаях выявлена цитоплазматическая и цитоплазмоядерная экспрессия белка BRCA1. Ядерная экспрессия белка BRCA1 не отмечена ни в одном случае. Иммуно-гистохимическая экспрессия белка BRCA1 была ассоциирована с гистологической степенью злокачественности опухоли и большинство BRCA1-позитивных пациенток были старше 50 лет. В большинстве случаев BRCA1-негативным пациенткам был поставлен диагноз опухоли средней степени злокачественности. Экспрессия BRCA1 оказалась позитивно ассоциированной с экспрессией эстрогенных и прогестероновых рецепторов и негативно ассоциированной с позитивностью HER2/*neu*. Несмотря на значимость и недооровизну иммуно-гистохимического исследования при предварительной постановке BRCA1 статуса, изучение локализации белка BRCA1 требует комплексного подхода. Следовательно, особое значение имеет проведение предварительно запланированных научных исследований объектов, фиксированных в формалине и залитых в парафин с целью выявления ассоциации генных мутаций BRCA1 с эффективностью разных BRCA1 антител, а также определения клинической пригодности методов иммуно-гистохимии.

რეზიუმე

BRCA1 ცილის იმუნურ-ჰისტოქიმიური ექსპრესია სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური დუქტური კარცინომის დროს

გ. ბურკაძე, ო. ხარდეიშვილი, მ. გუდაძე, გ. ციხისელი*, გ. ტურაშვილი

პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; *კლინიკა “კარას მედლაინი”, თბილისი, საქართველო

ცნობილია, რომ BRCA1 ცილის იმუნურ-ჰისტოქიმიური ექსპრესია მიუთითებს სრული სიგრძის ფუნქციური ცილის არ-

სებობაზე, ხოლო ნეგატიურობა გამოწვეულია BRCA1-გენის სპორადული მუტაციით. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა BRCA1-ცილის იმუნო-ჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის კარცინომის დროს და ლიმფური კვანძების სტატუსთან, ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხსა და სხვა ბიომარკერების ექსპრესიასთან მისი ასოციაციის დადგენა. გამოკვლეული იქნა ინვაზიური დუქტური კარცინომის მქონე 21-დან 71 წლამდე ასაკის 100 პაციენტი და ჩატარდა იმუნო-ჰისტოქიმიური კვლევა ანტი-BRCA1, ER, PR, HER2/neu, და Ki-67 (MIB-1) ანტისხეულების გამოყენებით. BRCA1-ცილის ციტოპლაზმური ან ბირთვულ-ციტოპლაზმური ექსპრესია გამოვლინდა 64 პაციენტში. ბირთვული პოზიტიურობა არ აღინიშნა არც ერთ გამოკვლეულ მასალაში. BRCA1-ცილის იმუნო-ჰისტოქიმიური ექსპრესია ასოცირებული იყო მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხთან და BRCA1-პოზიტიური პაციენტების უმრავლესობა იყო 50 წლის

ასაკის ზევით. BRCA1-ნეგატიური პაციენტების უმრავლესობას დაუდგინდა საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნე. BRCA1 ექსპრესია პოზიტიურად იყო ასოცირებული ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიასთან და ნეგატიურად - ასოცირული HER2/neu პოზიტიურობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ იმუნო-ჰისტოქიმიური კვლევა წარმოადგენს არაძვირადღირებულ, მაგრამ უადრესად მნიშვნელოვან წინასწარი გამოკვლევის მეთოდს BRCA1-სტატუსის დასადგენად, BRCA1-ცილის ლოკალიზაცია მეტად კომპლექსურ მიდგომას მოითხოვს. ამიტომ საჭიროა კარგად დაგეგმილი სამეცნიერო გამოკვლევების ჩატარება ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ მასალაზე სხვადასხვა ანტი-BRCA1 ანტისხეულის ეფექტურობისა და BRCA1-გენის მუტაციებთან ასოციაციის დადგენის, ასევე, იმუნო-ჰისტოქიმიის მეთოდების კლინიკური ვარგისიანობის განსაზღვრის მიზნით.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ» И СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СЕРАТОНУС

Зурабашвили Д.З., Николаишвили М.И., Миндиашвили Н.Ш.,
Зазашвили Н.И., Чичакуа М.А.

Научно-исследовательский институт психиатрии, Тбилиси, Грузия

Во второй половине XX века, особенно в период последнего десятилетия, неуклонно возрастает научный интерес к экологическому фактору воздействия на живую природу – электромагнитному излучению [1-3].

Любое изменение жизненных условий влияет как на психо-физиологические процессы, протекающие в живых организмах, так и на их анатомическое строение [7-9]. Происходящие в этом направлении изменения не всегда желаемы.

тельны с точки зрения сохранения и развития жизни на Земле. Поэтому вопрос о влиянии на живые организмы такого мощного фактора, как электромагнитное излучение, не может оставаться вне сферы интересов исследователей [4-6]. В то же время большое значение придается нивелированию этих процессов различными биологически активными веществами, в частности, растительным компози- том, в наших исследованиях – растительным препаратом сератонус (производитель - фармацевтическая компания «Биотекс», Грузия), который находится на стадии патентирования. Определение воздействия электромагнитного поля (ЭМП) производственной частоты на живые организмы и, прежде всего, на нервную систему (НС) приобретает особую актуальность, поскольку нейрхимические и физиологические корреляты изменений, обусловленные действием ЭМП, не всегда представлены наглядно, что диктует необходимость проведения новых исследований.

Целью исследования явилось установление влияния электромагнитного поля коммуникационной частоты на поведение крыс линии Вистар в «открытом поле» и воздействие препарата сератонус на эмоционально-мотивационное поведение экспериментальных животных.

Материал и методы. «Открытое поле» представляет собой круглую камеру диаметром 120 см, разделенную на 42 равных сектора. Открытое поле освещалось с высоты 1 м лампочкой мощностью 200 Вт. Продолжительность сеансов составляла 180 секунд; результаты фиксировались на ЭВМ, снабженной компьютерной программой SPSS [1]. Учитывались двигательная активность животных (оценка времени, затраченного на выход из центрального круга), число пересеченных линий секторов, количество циклов транслокации и затраченного времени средней скорости пересечения линий. Ориентационно-исследовательская активность оценивалась с учётом числа вертикальных вставаний и

среднего времени, затраченного на одно вставание. Об эмоциональной активности судили по количеству болюсов и уринаций; стереотипной активности - по числу циклов груминга, сумме затраченного на них времени. Особое внимание обращалось на количество циклов неподвижности, среднее время, затраченное на один цикл и др. [7,10].

Опыты ставились на 45-и крысах линии Вистар, которых снабжали кормом (ячмень, кукуруза, подсолнечник, капуста, морковь, поливитамины - ундевит - в дозе 0,01 мг/кг, хлеб с молоком) и водой, согласно стандартным условиям. Эксперимент проводился с использованием оригинальной индукционной катушки (диаметр - 750 мм, длина - 2200 мм). Катушка состояла из нескольких секций витков и блока управления двух типов; один из них применялся для воздействия высоким напряжением стационарного ЭМП частоты сети, а другой – универсальный – для воздействия стационарными и моделированными ЭМП. Посредством катушки изучали сложные формы поведения и их вегетативные корреляты непосредственно при воздействии ЭМП. Для экспериментов применялось 5-часовое прерывистое воздействие электромагнитного поля частотой 50 Hz, индуктивностью 1,5 мТ; животных отводили от катушки 5 часов спустя после воздействия.

Полученные в результате исследования данные обрабатывались статистическим методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение поведения контрольных и получавших препарат сератонус крыс в открытом поле показало, что различие между ними проявляется в двигательной активности. Различается латентный период выхода из центрального круга, который оказался выше у контрольных крыс - $4,2 \pm 0,8$ против $1,9 \pm 0,6$. У контрольных крыс (группа А) показатель пересеченных линий был выше, чем у крыс экспериментальной группы В -

47,8±5,0 и 41,6±2,0 сек., соответственно (таблица). Разница оказалась очевидной и по времени, затраченному на транслокацию. Крысы группы В двигались медленнее в сравнении с контрольными и тратили на преодоление клеток, в среднем, больше времени – 35% против 49,6%, что подтверждалось количеством циклов неподвижности. Из таблицы видно, что у контрольных крыс эти показатели оказались более низкими (4,0±0,5 сек.), чем у животных группы В (14,8±2,0). Кроме того, контрольные и экспериментальные крысы в

открытом поле различались и ориентационной активностью. Число вертикальных вставаний у экспериментальных крыс составило – 12,0, а у контрольных крыс – 18,0. Среднее время вертикальных вставаний для контрольных животных – 0,9 сек, а для экспериментальных – 1,7 сек. Изучение стереотипной активности контрольных и экспериментальных крыс в открытом поле показало, что несмотря на одинаковое количество циклов груминга, крысы группы В затрачивали на выполнение одного цикла 10,5 сек., а контрольные – 4,9 сек.

Таблица. Поведение контрольных и экспериментальных крыс в открытом поле, влияние магнитного поля и препарата сератонус

Показатели	А контрольная	В сератонус	С магнитное поле	Д магнитное поле и сератонус	P _{A-B}	P _{C-D}
Время выхода из центрального круга манежа (сек.)	4,2±0,8	1,9±0,6	3,7±0,5	5,7±0,4	<0,05	<0,05
Количество пересеченных линий манежа	47,8±5,0	41,6±2,0	55,1±2,9	40,9±0,5	<0,05	<0,01
Удел. время транслокации к периоду теста (%)	35,0±4,0	49,6±4,2	38,0±3,5	45,8±0,6	<0,001	<0,001
Время неподвижности	4,0±0,5	14,8±0,2	12,1±1,8	16,8±0,3	<0,01	<0,01
Удельное время неподвижности к периоду тестирования (%)	22,9±4,2	52,3±4,7	30,2±4,0	50,9±0,7	<0,001	<0,001
Число вертикальных вставаний	18,0±1,0	12,0±0,5	20,8±1,0	14,8±0,6	<0,001	<0,001
Среднее время вертикальных вставаний (сек.)	0,9±0,2	1,7±0,3	4,4±0,2	1,9±0,5		<0,05
Суммарное время груминга (сек.)	4,9±0,3	10,5±2,1	6,8±3,1	9,6±0,3	<0,05	<0,05
Среднее число циклов груминга	14,0±0,1	10,1±0,2	18,5±0,7	7,4±0,5	<0,05	<0,001
Количество болюсов	1,5±1,0	1,0±0,1	8,0±0,2	6,0±0,4		<0,05
Частота уринации	2,3±0,2	1,0±0,1	2,5±0,1	1,5±0,4	<0,05	<0,001

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что крысы, питающиеся растительным препаратом сератонус, характеризуются низкой эмоциональностью, что проявляется в виде уменьшения количества уринаций и болюсов, высокого числа

грумингов и малого количества транслокаций. Полученные результаты совпадают с данными других исследователей [4-6].

Что касается животных, испытавших влияние магнитного поля (воздействие частоты

50 Hz, 1,5 МТ), то, как видно из таблицы, показатель времени выхода из центрального круга у них оказался выше животных контрольной группы С в открытом поле ($3,7 \pm 0,5$ и $5,7 \pm 0,4$, соответственно), также существенно большим оказалось и число пересеченных клеток ($55,1 \pm 2,9$ и $40,9 \pm 0,5$, соответственно). Контрольные животные двигались быстрее (это видно и по числу пересеченных клеток); довольно высок у них показатель поднятий на задние лапы, который оказался больше в среднем кругу и прилегающих к нему клетках ($20,8 \pm 1,0$ и $14,8 \pm 0,6$). Последний факт следует объяснить тем, что они не чувствуют опасности, у них обострены ориентационные рефлекссы, уринация и болусы весьма повышены ($8,0 \pm 0,2$ и $6,0 \pm 0,4$). Поведение животных группы D, находящихся в магнитном поле и кормленных сератонусом, оказалось почти аналогичным поведению животных группы В, что указывает на ослабление стрессового состояния, характерного для животных, находящихся под воздействием магнитного поля. Время, затраченное на транслокацию, для животных контрольной группы С оказалось равным 38,5%, а для животных, кормленных сератонусом – 45,8%. Время неподвижности также увеличилось – до 12,1 сек., а для экспериментальных животных – до 16,8 сек. Увеличилось удельное время неподвижности животных по отношению к общему времени тестирования: у контрольных – 30,2%, у экспериментальных – 50,9%. Явно заметны процессы торможения, однако они не очень отличаются от таковых у животных, кормленных препаратом сератонус, а также не находящихся под воздействием магнитного поля.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что препарат сератонус регулирует процесс воздействия стрессоров – меняет отношение животных к опасности, снимает эмоциональное состояние, активизирует метаболизм биологически активных веществ,

определяющих как изменение поведенческих актов, так и высокую приспособляемость экспериментальных крыс к различным стрессорам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А.А. Статистическая обработка результатов исследований. Методические рекомендации. М.: Наука; 2007: 120.
2. Григорьев Ю.Г. Влияние электромагнитного поля сотового телефона на крупные эмбрионы. Оценка опасности по критерию смертности. Ж. Радиационная биология. Радиоэкология, 2003; 43 (5): 541-543.
3. Тамасидзе А.Г., Николаишвили М.И. Влияние электромагнитного поля сетевой частоты на крыс при прерывистом или непрерывистом воздействии. Georgian Medical News, Tbilisi 2006; 12: 91-94.
4. Kafkafi N. Extending SEE for large-scale phenotyping of mouse open-field behavior. Behav Res Methods Instrum Comput. 2003; 35(2): 294-301.
5. Golari I. Genotype-environment interactions in mouse behavior: a way out of the problem. Proc. Nati. Acad. Sci. USA 2005; 102 (12): 4619-24.
6. Lipkind D., Sakov A., Kafkafi N., Elmer GI, Benjamini Y., Golani I. New replicable anxiety-related measures of wall as center behavior of mice in the open field. J. Appl. Physiol. 2004; 97 (1): 347-59.
6. Magradze G., Kakabadze M., Nikolaishvili M.I. Effect of power-frequency (EMF) on rats behavior and the distribution of aminoacids in cerebral cortex. Bulletin of the Georgian Academy of Sciences 2003; 168 (1): 131.
8. Nikolaishvili M., Djodjua M., Magradze G., Maisuradze I. Comparison between behavior of albino and gray rats in open field. Известия АН Грузии, сер. биол. А. 2006; 32 (1): 71-75.
9. Soloshvili T., Dzamashvili T., Magradze I., Nikolaishvili M. Effect of chronic exposure to power-frequency electromagnetic field on reproductive system of rats. Actual problems of Biology and Medicine 2003; 2: 361-365.
10. Wagner J. Effect of electromagnetic fields. Environmental Medicine 2006; 96: 270-283.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF ELEKTRO-MAGNETIC FIELD ON MOVING AND EMOTIONAL-MOTIVATE BEHAVIOUR OF ANIMALS IN "OPEN-FIELD" AND SERATONUS STIMULATE FUNCTION EFFECT

Zurabashvili D., Nikolaishvili M., Mindiashvili N., Zazashvili N., Chichakua M.

Asatiani Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia

The aim of the work is detailed analysis of serotonus effect on moving and emotional-motivate behaviour of rats. The conducted quantitative and qualitative analyzes show, that rats, feeded on with plant substance seratonus, are low emotional, manifested with less "urinaties" and "boluses" and high "grumming" effects. The plant substance seratonus is a function activity substance, takes off the emotional responsibility and takes an active part in metabolism of biological necessary components. The obtained data are very important from the point of assessment of the environment and individual sensitivity to the components contained in seratonus substances.

Key words: behaviour, plant-substance, rats.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ» И СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СЕРАТОНУС

Зурабашвили Д.З., Николаишвили М.И., Миндиашвили Н.Ш., Зазашвили Н.И., Чичакуа М.А.

Научно-исследовательский институт психиатрии, Тбилиси, Грузия

Изучение поведения контрольных и кормленных препаратом сератонус крыс в открытом

поле показало, что различие между ними проявляется в двигательной активности.

Установлено, что крысы, питающиеся растительным препаратом сератонус, характеризуются низкой эмоциональностью, что проявляется в виде меньшего количества уринаций и болюсов, высоким числом грумингов и малым количеством транслокаций. Растительный препарат сератонус не только регулирует действие стрессоров, но в обычном состоянии его прием усиливает у животных отношение к опасности, снимает эмоциональное состояние, активизирует метаболизм биологически активных веществ, определяющих как изменения в поведенческих актах, так и высокую приспособляемость экспериментальных крыс по отношению к различным стрессорам.

რეზიუმე

ელექტრომაგნიტური ველის მოქმედება ცხოველების მოძრაობით და ემოციურ-მოტივაციურ ქცევაზე "ღია ველში" და მცენარეული კომპოზიტის მასტიმულირებელი ეფექტი

დ. ზურაბაშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი, ნ. მინდიანიშვილი, ნ. ზაზაშვილი, მ. ჩიჭაკაძე

მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის სამედიცინო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

საკონტროლო და პრეპარატ სერატონუსით ნაკვები ვირთაგვების ქცევის შესწავლამ ღია ველში გვიჩვენა, რომ მათ შორის განსხვავება მოძრაობის აქტიობაში ვლინდება.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ის ვირთაგვები, რომლებიც იკვებებიან მცენარეული პრეპარატით – სერატონუსი, ხასიათდებიან დაბალი ემოციურობით, რაც ვლინდება ბოლუსებისა და ურინაციის შემცირებით, გრუმინგების მაღალი რიცხვით და

ტრანსლოკაციის დაბალი რაოდენობით. მცენარეული კომპოზიტი სერატონუსი არეგულირებს სტრესორების მოქმედების პროცესს - ჩვეულებრივ მდგომარეობაში

მისი მიღება ცვლის ცხოველებში საფროსისადმი დამოკიდებულებას, ხსნის ემოციურ მდგომარეობას, ააქტიურებს ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმს.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Оқуджава М.В., Берашвили Д.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии, департамент фармакологии и фармакотерапии, департамент медицинской фармакологии и департамент фармакогнозии, Тбилиси, Грузия

С древних времен в народной медицине известны целебные свойства коры, листьев и плодов бархата амурского (пробковое дерево) - *Phellodendron amurense* Rupr. [1,4,10]. Лечебные свойства бархата амурского связаны с наличием активных компонентов разных групп, содержащихся в различных частях растений - в корнях, древесине ветвей, лубе, коре, листьях, плодах, цветках. В частности, содержатся такие вещества, как алкалоиды и другие азотсодержащие вещества - берберин, ятроноррицин, феллодендрин, кардицин, магнофлорин, гуанидин, кумарины, полисахариды, стероиды, витамины С и Р, флавоноиды и др. Активные компоненты бархата амурского обладают большим спектром фармакологической активности. При экспериментальном изучении экстрактов различных частей бархата амурского и отдельных его активных компонентов обнаружено, что препараты бархата амурского оказывают антисептическое, противомикробное, антивирусное, жаропонижающее, кровоостанавливающее, противовоспалительное, противоопухолевое, гипотензивное, гипогликемическое действие [1-4].

В последние годы стали появляться единичные экспериментальные исследования, свидетельствующие о наличии у бархата амурского антидиабетической активности [6]. Так, корейскими учеными установлено, что экстракт коры бархата амурского понижает содержание глюкозы в крови и предупреждает развитие диабетической нефропатии при экспериментальном диабете у крыс, вызванном стрептозотоцином. Один из возможных механизмов положительного действия экстракта авторы связывают с наличием у экстракта коры бархата амурского выраженного антиоксидантного эффекта [6].

Антидиабетическая активность установлена в эксперименте и у берберина, одного из алкалоидов, который встречается во многих растениях, в том числе и в коре бархата амурского [5,7,8].

Phellodendron amurense Rupr относится к семейству рутовых - Rutaceae Juss. *Phellodendron Lavalei*, интродуцирован в субтропическом регионе Грузии – Кобулет. Данные литературы о

фармакологической активности экстрактов различных частей *Phellodendron Lavalei* и отдельных его активных компонентов отсутствуют. В Грузии в последние годы ведутся исследования по получению экстрактов и активных компонентов из различных частей *Phellodendron Lavalei* и изучению их фармакологической активности. Учитывая тот факт, что изыскание антидиабетических средств представляет актуальную проблему фармации и медицины и имеются только единичные исследования, указывающие на наличие у компонентов *Phellodendron amurense* Rupr гипогликемической активности, нами начаты исследования по выявлению гипогликемической активности алкалоида берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет. Нами установлено, что берберин и экстракт коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, снижает уровень глюкозы в крови мышей и повышает их толерантность к глюкозе [9].

Целью исследования явилось определение антидиабетической активности берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет.

Задачей настоящего этапа исследования явилось изучение сравнительной гипогликемической активности алкалоида берберина и экстракта коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет.

Материал и методы. Оценивали влияние берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei* на уровень глюкозы в крови мышей. Определение уровня глюкозы в крови мышей проводили натощак, после ночного голодания, посредством глюкометра «GlucoLab»- auto-coding. Кровь брали из хвоста мышей. У всех животных после ночного голодания хвосты обрабатывали 40% этиловым спиртом, затем 10% спреем лидокаина для

терминальной анестезии; спустя 30 минут острым лезвием скальпировали кончик хвоста, легким массированием выдавливали первую каплю крови, которую удаляли, а к второй капле крови прикладывали тест- палочку глюкометра и определяли уровень глюкозы в крови. Эксперименты проводили на 28-и половозрелых, беспородных белых мышях, массой 22-25 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария и получали стандартный корм. Экспериментальные животные были подразделены на 2 серии - подопытную и контрольную. Контрольная и подопытная серии включали по две группы животных. В целом, опыт проводился в 4-х группах, в каждой группе по 7 животных. I группа – (контроль-1, интактные животные), животные получали в эквивалентных количествах растворитель – дистиллированную воду, II группа - контроль 2, животные получали антидиабетический препарат – глибенкламид в дозе 0,25 мг/кг, III группа - животные получали берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг, IV группа - животные получали экстракт коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/ кг. Уровень глюкозы в крови определяли у интактных животных до введения исследуемых препаратов, затем ежедневно, один раз в день в течение 5-и дней, животные подопытных групп получали исследуемые препараты в соответствующих дозах, а животные контрольной группы - дистиллированную воду и глибенкламид в желудок посредством металлического зонда. Спустя 5 дней вновь определяли уровень глюкозы в крови животных.

Полученные данные обрабатывали с применением t- критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Оценка уровня глюкозы в крови показала, что берберина гидрохлорид в дозах 150 мг/кг и экстракт коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг снижают уровень глюкозы в крови как по отношению к исходному уровню, так и по сравнению с контрольной – I группой животных (рис.). Так, у контрольных животных – 1 в исходном состоянии, до применения препарата, уровень глюкозы

в крови составил $125,29 \pm 9,83$ мг/дл, а 5 дней спустя после применения дистиллированной воды - $121,0 \pm 7,51$ мг/дл. Во II группе с применением берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг, у животных в исходном состоянии, до применения препарата, уровень глюкозы в крови составил $124 \pm 8,58$ мг/дл, а 5 дней спустя после применения препарата - $90,3 \pm 14,2$ мг/дл. В группе 4 с применением экстракта коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг, у животных в исходном состоянии, до применения препарата, уровень глюкозы в крови составил $121 \pm 10,7$ мг/дл, а 5 дней спустя после применения препарата уровень глюкозы в крови составил $93 \pm 16,4$ мг/дл. Глибенкламид в дозе 0,25 мг/кг также снижал уровень глюкозы в крови мышей: у животных в исходном состоянии - до применения препарата, уровень глюкозы в крови составил $127,7 \pm 11,2$ мг/дл, а 5 дней спустя после применения препарата - $88,7 \pm 13,4$ мг/дл. Полученные экспериментальные данные совпадают с данными литературы об исследовании гипогликемической активности активных компонентов коры *Phellodendron* [5-7]. Сравнение гипогликемической активности влияния берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei* и глибенкламида на уровень глюкозы в крови мышей не выявило статистически достоверных различий [5-7]. Результаты представлены на рис.

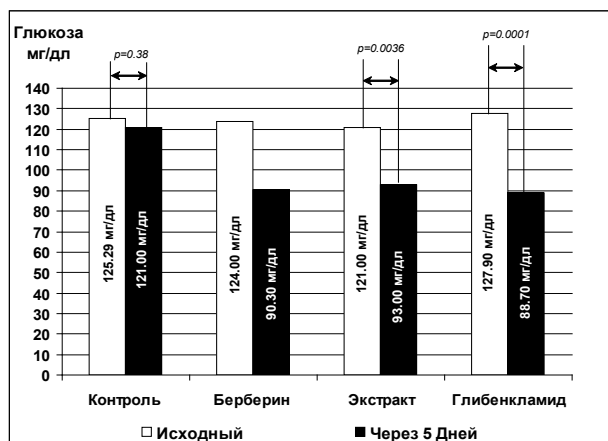


Рис. Влияние берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, на уровень глюкозы в крови мышей

Следовательно, в результате сопоставления данных, полученных в контроле и при при-

менении глибенкламида в дозе 0,25 мг/кг, берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг и экстракта коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг, можно заключить, что берберин и экстракт коры *Phellodendron Lavalei* и глибенкламид, практически в одинаковой степени снижают уровень глюкозы в крови у мышей. Нами ранее было установлено [9], что берберина гидрохлорид и экстракт, полученные из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету, не только снижают уровень глюкозы у нормогликемизированных животных, но и улучшают толерантность мышей к глюкозе.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг и экстракт, полученные из коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг и глибенкламид в дозе 0,25 мг/кг, практически в одинаковой степени снижают уровень глюкозы в крови у мышей. Полученные данные позволяют предположить, что *Phellodendron Lavalei*, интродуцированный в субтропических регионах Грузии, содержит активные компоненты, снижающие уровень глюкозы в крови. Для решения вопроса о возможности использования *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропических регионах Грузии, в качестве растительного сырья для получения гипогликемических средств, необходимо дальнейшее изучение эффективности и механизмов действия экстрактов различных частей и активных компонентов *Phellodendron Lavalei* на экспериментальных моделях диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляров М.С. Биологический энциклопедический словарь. М.: Сов. Энциклопедия; 1986.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2002; Выпуск 9.
3. Соколов С.Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям. М.: Медицина 1988:178 (339): 392.
4. Чхве Тхесоп. Лекарственные растения (перевод с корейского). М.: Медицина; 1987: 448-454.

5. Guo-Yu Pan, Zhi-Jiang Huang, Guang-Ji Wang. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose adsorption. *Planta Med.* 2003;69:632-636.
6. Hye-Jeong K, Min-Kyu Kong, Young-Chul Kim. Beneficial effects of Phellodendri Cortex extract on hyperglycemia and diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMB reports.* 2008; 41(10): 710-715.
7. Issac Sam Raj Punitha, Arun Shirwaikar, Annie Shirwaikar. Antidiabetic activity of benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine in streptozotocin-nicotinamide induced type2 diabetic rats. *Diabetologia Croftica* 2005; 34 (4): 117-127.
8. Leng SH, Lu F, Xu Lj. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Fctf Pharmacol Sinica* 2004;25:496-502.
9. Meskheli M, Antelava N, Bakuridze A., Berashvili D., Vachnadze V. Effect of Phellodendron Lavalei Dode Cortex Extract in Glucose Tolerant Mice. Abstracts. International Conference and Exhibition «Batumi – Spring – 2010»; 61-62.
10. Mori Fuchigami, Inoue N., Nagai H., Koda A., Nishioka I. Principle of the bark of Phellodendron amurense to suppress the cellular immune response. *Planta Med* 1994; 60:445-449.

SUMMARY

HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF BERBERIN AND EXTRACT OBTAINED FROM THE BARK OF PHELLODENDRON LAVALEI, INTRODUCED IN SUB TROPIC AREAS OF GEORGIA

Meskheli M., Antelava N., Bakuridze A., Okudjava M., Berashvili D.

Department of pharmaceutical technology, Department of pharmacology and pharmacotherapy, Department of medical pharmacology and Department of pharmacognosy, Tbilisi State Medical University, Georgia

The goal of this study was to evaluate hypoglycemic activity of Berberin and extract obtained from

the bark of Phellodendron Lavalei, which is introduced in sub tropic areas of Georgia – Kobuleti. The study was carried out to reveal comparative hypoglycemic activity and acute toxicity of alkaloid Berberin and bark extract of Phellodendron Lavalei. Effects of Berberin hydrochloride and bark extract on blood glucose level was studied on mice. Measurement of blood glucose level was carried out on fasting animals using glucose meter “GlucoLab” – auto-coding. The study showed that Berberin hydrochloride dose 150 mg/kg, extract (obtained from the bark of Phellodendron Lavalei) dose 400 mg/kg and glybenclamid dose 0.25 mg/kg practically decreased blood glucose level of mice in a same pattern. Received data allows us to suggest that Phellodendron Lavalei, introduced in sub tropic areas of Georgia contains active hypoglycemic components. In conclusion the possible use of Phellodendron Lavalei as a plant raw material for obtaining hypoglycemic substances needs to be decided after further study of efficacy, mechanism of action of extracts and active components of Phellodendron Lavalei on experimental models of diabetes mellitus.

Key words: Berberin hydrochloride, Phellodendron Lavalei, blood glucose level, acute toxicity.

РЕЗЮМЕ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Окуджава М.В., Берашвили Д.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии, департамент фармакологии и фармакотерапии, департамент медицинской фармакологии и департамент фармакогнозии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение антидиабетической активности берберина и

экстракта, полученных из коры Phellodendron Lavalei, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету.

Изучены сравнительная гипогликемическая активность и острая токсичность алкалоида берберина и экстракта коры Phellodendron Lavalei. Установлено влияние берберина гидрохлорида и экстракта на уровень глюкозы в крови мышей. Определение уровня глюкозы в крови мышей проводили натощак, после ночного голодания, посредством глюкометра «GlucoLab «- auto-coding. Проведенные исследования показали, что берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг и экстракт в дозе 400 мг/кг, полученные из коры Phellodendron

Lavalei и глибенкламид в дозе 0,25 мг/кг практически в одинаковой степени снижают уровень глюкозы в крови у мышей. Полученные данные позволяют предположить, что Phellodendron Lavalei, интродуцированный в субтропических регионах Грузии, содержит активные компоненты, снижающие уровень глюкозы в крови. Для решения вопроса о возможности использования Phellodendron Lavalei в качестве растительного сырья для получения гипогликемических средств необходимо дальнейшее изучение эффективности и механизмов действия экстрактов различных частей и активных компонентов Phellodendron Lavalei на экспериментальных моделях диабета.

რეზიუმე

საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონში ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქისაგან მიღებული ბერბერინისა და ექსტრაქტის ჰიპოგლიკემიური აქტივობა

მ. მესხელი, ნ. ანთელავა, ა. ბაკურიძე, მ. ოკუჯავა, დ. ბერაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი, სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი და ფარმაკოგნოზიის დეპარტამენტი

კვლევის მიზანს შეადგენდა საქართველოს რეგიონში – კობულეთში ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქისაგან მიღებული ბერბერინისა და ექსტრაქტის ანტიდიაბეტური აქტივობის შესწავლა. შესწავლილია ალკალოიდ ბერბერინისა და Phellodendron Lavalei-ის ქერქისაგან მიღებული ექსტრაქტის შედარებითი ჰიპოგლიკემიური აქტივობა და მწვავე ტოქსიკურობა. ბერბერინისა და ექსტრაქტის გავლენა თაგვების სისხლის გლუკოზის დონეზე ისაზღვრებოდა კვლევის პროცესში. გლუკოზის დონეს სისხლში საზღვრავენ მცირე ცხოველებში გლუკომეტრ “GlucoLab”- auto-coding საშუალებით. ჩატარებულმა კვლევებმა გამო-

ავლინა, რომ ბერბერინის ჰიდროქლორიდი დოზით 150 მგ/კგ, Phellodendron Lavalei-ის ქერქისაგან მიღებული ექსტრაქტი დოზით 400 მგ/კგ და გლიბენკლამიდი დოზით 0.25 მგ/კგ, პრაქტიკულად, ერთნაირად ამცირებდნენ თაგვების სისხლში გლუკოზის დონეს. მიღებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ Phellodendron Lavalei, ინტროდუცირებული საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონებში შეიცავს აქტიურ კომპონენტებს, რომლებსაც შეუძლიათ სისხლში გლუკოზის დონის დაქვეითება. Phellodendron Lavalei შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას, როგორც მცენარეული ნედლეული ჰიპოგლიკემიური საშუალებების მისაღებად.

PECULIARITIES OF CIRCULATORY SYSTEM RESPONSE ON INFLUENCE OF MODERN TANTALUM MANUFACTURE FACTORS IN WORKERS

Omarova D., Ismailova A., Sultanbekov Z.

*National Center of Occupational Health and Occupational Diseases
of HealthCare Ministry of Kazakhstan Republic, Karaganda*

Circulatory system plays one of the leading roles in general adaptation system in humans in response on influence of environmental factors and supporting of it's normal functioning. This determines high importance of studying of circulatory system's functional state in workers of modern manufactures. Adaptation to manufacturing conditions develops by compensatory reactions, creation of defense mechanisms [1,8,9]. Unfavorable manufacturing factors may lead to progression of widespread internal diseases and, first of all, cardiovascular diseases [3,4].

Modern tantalum manufacture Joint-Stock Company "Metallurgical Plant of Ulba" (MPU) located in Kazakhstan Republic. Kazakhstan's plant includes complete manufacturing cycle starting from raw material of any type processing to production of condensatory sacks, plain and round steel bar. Currently on MPU the developments of technologies and equipments to allow competitive products for using in production of tantalum condensators are in process; the department on manufacture of competitive tantalum production and required in world market electronics was organized. Key competence of tantalum manufacture of MPU is production of high-purity metallic tantalum (99.995% Ta). Electron-beam furnace grounds of MPU together with furnaces of its partner (KazNiobiumICMM) comparable with electron-beam furnace grounds of all manufactures of tantalum and niobium of the world. Long time this manufacture was closed, performance of deepened functional investigations in workers was not possible; therefore, it is possible to state that we were first who performed in-depth study of functional condition of cardiovascular system in workers of modern tantalum manufacture.

Material and methods. To assess the state of cardiovascular system in workers of tantalum manufacture the measurements of systolic (SBP), diastolic (DBP) and heart rate (HR) by auscultative method were done. Transport function of cardiovascular system was established using stroke volume (SV), estimated using Starr's equation, and minute volume of blood. Value of mean dynamic pressure (MDP) estimated using Hikiem's equation. Value of peripheral resistance (PR) estimated based on Poiseuille's equation. The following indicators of central hemodynamics were estimated: pulse blood pressure (PBP), stroke index (SI), cardiac index (CI), pending minute volume of circulation (PMVC), specific peripheral resistance (SPR), cardiovascular integrated index (CVII), coefficient of circulation efficiency (CCE), and biological age of cardiovascular-system (BACVS).

Indicators of central hemodynamics mentioned above were assessed in workers of modern tantalum manufacture JSC "MPU". 100% of examined individuals were men. Workers of the following tantalum producing departments participated in the examination: sodium thermic powders shop (STP), tantalum finished goods shop and innovative high-capacity tantalum powders shop.

Participants were divided into 3 experience groups: up to 5 years, from 5 to 9.9 years and more than 10 years. Indicators of hemodynamics were assessed in relation with working shifts.

Results and their discussion. Manufacture of tantalum and niobium in JSC "MPU" covers the processes of opening of sulfuric and hydrofluoric acids mixture concentrates. In technological pro-

cesses of tantalum manufacture such substances as: sulfuric, hydrofluoric and hydrochloric acids, ammonia solution, metallic sodium, extractants exol, tributyl phosphate (TBP) and other reagents, are used, and in some areas concentrations of these substances exceed maximum allowed.

Initial stage on tantalum products manufacture is the sodium thermic powders shop (STP). Results of microclimate investigations showed that the air temperature in working places of equipment operators in this shop (STP) during warm period of year ranged within limits 26,1-29,9°C, which significantly higher normal values and corresponded to class 3 of working conditions and 3-4 grades of hazardousness in dependence of working place. Raw material for tantalum manufacture contains uranium and thorium, at the area of breakage of raw material radiation background in accordance on gamma-radiation was approximately 5,09 mcSv/hour, in accordance on density $10^3/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$, which significantly higher of normal values.

In technological processes of tantalum manufacture such substances as: sulfuric, hydrofluoric and hydrochloric acids, ammonia solution, metallic sodium and other reagents, are used in big amounts.

Concentration of hydrofluoric acid in this shop in dependence on place ranged within limits 1,12-14,3 mg/m³ in average working shift maximal allowed concentration (MAC)=0,1 mg/m³, what related to using of this reagent in huge amounts for extraction of tantalum and niobium, and corresponds to class 3 of working conditions of 4 grade of hazardousness and in some places of 4 grade of danger.

Ammonia gas reached values of 0,25-0,38 mg/m³, which did not exceed MAC – 2 class allowed of working conditions.

Noise parameters were within ranges 68,5-99,6 acoustic dB, which significantly higher of allowed level. So, in the area of knock-out of re-

constituted mass in working place of equipment operator level of noise reached 84.3 AdB, which corresponded to class 3 of working conditions 1 grade of hazardousness (class 3.1). In area of breakage noise level ranged between 99,3-99,6 AdB, class 3 of working conditions 2 grade of hazardousness (class 3.2). In working place of the shop STP equipment operator in area of gas purifying noise level was within limits 87-87,2 AdB – class 3.2.

Total and local vibration in the shop STP did not exceed normal values, maximum level of total vibration in the area of sieving of sodium-termic powders (STP) was 76,7 mm/s², which corresponds to allowed class of working conditions. Maximum level of local vibration was 119 mm/s² in the area blowout of reconstituted mass of in department No. 58 and ranged within normal values.

Processes of tantalum and niobium extraction from raw materials, purifying them from impurity, which to be performed in first department of tantalum manufacture in the shop STP accompanied with hard (class 3.2), and in some cases with strained working processes (class 3.1) [2].

Unfavorable factors of tantalum manufacture may lead to changes in cardiovascular system, particularly, in indicators of central hemodynamics. Changes observed in influence on cardiovascular system of hazardous substances more frequently are secondary, related to regulatory disorders and general toxic effect on body of workers [3,10].

Primary reaction on influence of factors of manufacture environment in the shop STP was established already in workers of younger experience group (up to 5 years), (Fig.). Values of SBP and DBP in comparison with normal values increased non-significantly (SBP up to 121,2±7,7 mmHg at the end of working shift, DBP up to 84,3±4,5, respectively), however in comparison with these values in the beginning of working shift increasing of systolic blood pressure was 13,7%, and of diastolic blood pressure – 17,7%. Mean dynamic pressure increased in dynamics in workers with

shorter experience by 15,6%, however, values themselves were within normal ranges.

Peripheral resistance at the middle of the working shift increased up to $2619,2 \pm 576,5$ dyn / cm^{-5} , which in accordance on data of some authors is higher than mean normal values [7], and which, possibly, may non-directly indicate pre-nosological state of arterial hypertension development. Remaining hemodynamical indicators in workers of younger experience group changed only during working shift period with increasing to its end, however all of them were within normal physiological values.

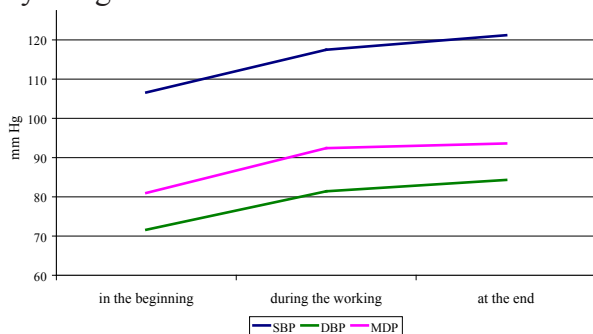


Fig. The values of SBP, DBP, MDP for the workers of the younger experience group in the shop STP in dynamics

For experience group up to 5 years reaction of circulation system on influence of manufacturing factors manifested in form of hyperkinetic type of circulation (increasing of stroke volume and blood pressure).

In workers of middle experience group (from 5 to 9.9 years) while increased SBP ($130 \pm 11,7$; $137 \pm 11,5$; $140 \pm 15,3$ mmHg - during the working shift period), DBP (up to $95 \pm 6,1$ mmHg) и MDP (up to $111,6 \pm 10$ mmHg), the decreasing of medium values of SV (to $47,9 \pm 9,9$ ml) in comparison with values in younger experience group in conditions of slight increasing during the working shift period due to physical load. Values of CI also decreased to $1,7 \pm 0,35$ arbitrary units. Minute volume of blood in workers of medium experience group was by 26,47% lower of required volume.

Assessment of main hemodynamic parameters allowed to estimate coefficient of circulation efficiency (CCE). The blood circulation profitability factor in workers of the average working period group at the beginning of the shift was equal to $2821,6 \pm 282,4$ conv. units indicating the optimal fatigue zone. By the end of the shift the blood circulation profitability factor went up to $3540 \pm 493,9$ conv. Units and corresponded to the critical zone.

The biological age of cardiovascular system in workers of the average working period group ranged from $74,35 \pm 20,0$ years to $90,5 \pm 32,4$ years, which is above the average calendar age of this group of workers and may indicate a reaction of the CVS in response to the action of adverse production factors.

A number of central hemodynamics factors (SBP, DBP, PBP and HR) in workers of senior working period group was significantly better than the one of the average working period group. Evidently, this is due to the development of relative adaptation to the production factors in workers of the senior working period group. However, cardiac output indices (SV, CI, SI) were equal to or below these values, recorded in the workers of the middle working period group. Thus, the stroke volume at the beginning of the shift was equal to $42,8 \pm 7,6$ ml, in the dynamics of the shift it went up to $48,7 \pm 9,5$ ml, probably due to physical exertion. Cardiac index (CI) decreased to $1,46 \pm 0,36$ l/min * m^2 at the beginning of the shift, $1,56 \pm 0,29$ l/min * m^2 - during the shift and slightly increased by the end of the shift up to $1,74 \pm 0,44$ liters / min * m^2 , indicating a decrease of myocardial contractility.

In experienced workers stable increasing of mean dynamic pressure in increased peripheral resistance, which indicated adaptation failure and development of pathologic condition.

Noise also causes alterations in cardiovascular system functioning in workers of various manufactures [4,5].

In the dynamics of the shift the total peripheral resistance increased up to $3636,5 \pm 845,1$ dyn s/cm⁵ in the workers of senior working period group, but the average TPR in this working period group was $3161,9 \pm 778,6$ dyn s/cm⁵ that is 10,2% higher than the similar average value in workers of the middle working period group and 33.2% higher than that of younger working period group. Evidently, the increase of TPR among workers with more than 10 years' experience is of adaptive nature in response to a decrease in stroke volume but at the compensation stage, that does not provoke a rise in blood pressure.

Cardiovascular integral factor in workers of the senior working period group averaged 11.3 conv. units, that is, of course, slightly higher than normal values but on average lower than the similar rate for the workers of the middle working period group (12.5 conv. units), which indicates a relative decline in neuro-emotional stress in this working period group.

The blood circulation profitability factor in workers with more than 10 years experience averaged $2700,1 \pm 435,6$ conv. units, which corresponds to the optimal fatigue zone (up to 3000 conv. units).

The CVS biological age in workers of this working period group averaged $76,7 \pm 18,9$ years, no significant differences ($p > 0,05$) with the average CVS BA factors have been revealed among workers of the middle working period group.

Thus, the results of the CVS study in workers of the STP tantalum production shop revealed changes in central hemodynamics factors in the dynamics of a shift and production experience.

In the tantalum finished goods shop the leading negative production factors were the heating microclimate (t by 2-6°C higher than the maximum permissible level), the air speed exceeding the permissible limits by 2,5 times, the content of hydrofluoric acid (1.5 times higher than the MPC), production noise (up to 7.8 dB above the

maximum permissible level), the local vibration up to 3 dB. Labor of the finished goods shop workers (rollers, wiredrawers, etchers, polishers) corresponded to class 3.1 by hardness and to Class 2 by stress; Labour of VMD, bead tube and press operators corresponded to Class 3.2 by hardness and to Class 2 by stress (except VMD operators – to Class 3.1).

For workers of the tantalum finished goods shop the impact of monotonous work comes in the first place in order of importance. In this regard, individuals whose working period covers up to 5 years are characterized with a slight increase in heartrate, systolic blood pressure and heart stroke volume. Thus, SBP indices in workers of the younger working period group were within the normal range, rising slightly in the dynamics of the shift in response to physical activity. In workers with the 5-9,9 years' experience SBP index increased in the shift dynamics from $128,8 \pm 9,9$ mm Hg up to $1322 \pm 5,4$ mm Hg during the shift and slightly decreased at the end of the shift to $130 \pm 8,1$ mm Hg. In the senior working period group this index decreased in comparison with the middle working period group, which, evidently, may indicate the development of adaptation among workers with 10 years and more experience on the effect of production factors on the part of CVS. Diastolic blood pressure increased in workers of the middle working period group from $80,0 \pm 8,4$ mm Hg at the shift beginning up to $89,4 \pm 8,3$ mm Hg at the shift ending, which also indicates the tension of adaptation mechanisms exactly in workers of the middle working period compared with younger and senior ones. The average dynamic pressure in workers with 5-9,9 years working experience slightly increased in the shift dynamics up to values of $102,1 \pm 8,0$ mm Hg. For individuals working in 5-9,9 years experience group this index increased to values of $102,1 \pm 8,0$ mm Hg in the dynamics of the shift change. The combined effect of physical labor, industrial noise in the conditions of the heating climate could lead to increase of SBP, DBP, PBP and ADP.

Stroke volume was within normal limits in workers with 5 years experience, ranged from 51,2 to 51,8 ml in workers with 5-9,9 years experience and decreased in workers of the senior working group to $46,3 \pm 10,5$ ml, which indicates a weakening of cardiac output in response to the environment factors impact aggravated with the experienced of production activity in the shop.

Actual minute blood volume in workers of the middle and senior working period groups decreased relative to the due minute blood volume and compared to indices of younger working period group by reducing the SV (stroke volume).

TPR in workers of the middle working period group increased up to $3070 \pm 408,5$ din s/sm⁻⁵ and up to $3350,0 \pm 520,6$ s/sm⁻⁵ in workers of the senior working period group, which is by 17,1% higher than the similar index in STP shop workers belonging to the middle working period group and 7.7% above the TPR value in workers of NTP shop with 10 years and more experience.

The blood circulation profitability factor in workers with 5 years experience was up to 3000 conventional units, which corresponds to the optimal fatigue; The blood circulation profitability factor in workers of the middle working period group increased up to $3525 \pm 327,3$ conv. units - critical values zone. In the senior working period group the indices of the blood circulation profitability factor returned to the optimal fatigue zone values and didn't exceed $2978,3 \pm 375,2$ conv. units. For workers with 10 years and more experience there was a relative improvement in the central hemodynamic indices compared with those in the workers of the middle working period group that can be interpreted as the development of adaptation to the effects of production factors.

CVS biological age in workers of the ready tantalum goods shop didn't exceed the values of CVS BA in workers of STP shop, evidently, this is due to the influence of more severe and intensive production factors observed in the STP shop.

Thus, the results of central hemodynamics indices in workers of the ready tantalum goods shop have shown that workers of the middle working period group turned out to be the most sensitive to the action of production factors. Based on these data, this working period group should be paid special attention to during the medical and preventive activities.

In the innovative high-capacity tantalum powder shop - air temperature in the working zone is 4°C above the maximum permissible level, air speed is below 0,1 m/s. Labor of innovative shop workers corresponds to class 3.1 by hardness and corresponds to class 2 by stress, but for a number of parameters such as intellectual, sensory, emotional load – the class of working conditions is classified as hazardous of the 1 degree (class 3.1) because of excessive responsibility for the outcome of their work - for new production of high-capacity sodium thermic powders.

The estimation of central hemodynamics indices for the workers of innovative high-capacity tantalum powders shops was carried out only for the groups with experience of up to 5 years, as the shop is new. The SBP increased up $135 \pm 4,1$ mm Hg by the end of the shift already in workers with less than 5 years experience, that is above the similar indices in workers of the younger working period group in the STP and ready tantalum goods shops. Also in workers of this shop with little length of service the increase in the average dynamic pressure occurred at high cardiac output, increased heart stroke volume, which is the appropriate response to the workload and corresponds to the hyperkinetic type of circulation. This is obviously due to the increased influence of the sympathetic part of the vegetative nervous system in connection with neuro-emotional stress due to the high rate of labour activity and increased responsibility of innovative shop workers for the final product quality. Imperfection of the regulatory mechanisms during the initial response at little length of service didn't provide an adequate precapillary vascular network response to the vascular tone increase, which affected the

TPR indices growth to $2434,4 \pm 821,3$ dyn s/cm⁻⁵. This is also proven by the increase in the shift dynamics of the cardiovascular integral index from $8,51 \pm 2,65$ conv. units up to $12,85 \pm 5,2$ conv. units, and the blood circulation profitability factor, which at the beginning of the shift already corresponded to the critical zone value increasing in the shift dynamics to dangerous values - over 4000 conventional units. Cardiac output increased in the shift dynamics up to $6,4 \pm 0,48$ l due to the increase in stroke volume and heart rate.

Biological age of the CVS in workers of this shop increased from $24,7 \pm 6,5$ years to $47,6 \pm 19,5$ years in the shift.

Thus, the central hemodynamics indices of innovative shop workers with already up to 5 years of working experience have revealed CVS derangements, i.e. medical and preventive measures should be taken already starting with this group.

REFERENCES

1. Abdalkin M.E. Physiological characteristics of the reaction of the circulatory system to the impact of factors of production from the assembly line workers with different seniority. Samara State Medical University. Samara: 2009; 55-57.
2. Hygienic criteria for evaluation and classification of working conditions on indicators of hazards and risks in the industrial environment, the severity and intensity of the work process, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Astana: 2000.
3. Pershin A.N. Cardiovascular reactions of workers for chemical manufactures depending on working conditions. The modern problems of labor medicine and human ecology. Bulletin WSNC RAIS 2007; 6: 66-70.
4. The professional risk for workers' health (manual) under the direction of Izmerov N.F., Denisov E.I. M.: 2003; 446.
5. Solonin Yu.G., S.B. Maslyanceva, Z.M. Kuznecova. Functional status at work, efficiency and human health. Human Physiology 1984; 10 (1): 66-71.
6. Trakhtenberg I.M., Tychinin V.A. Chemical occupational factors and cardiovascular system.

Yerevan: Aiastan; 1992: 276.

7. Monitoring of the cardiovascular system. 50.
8. WHO EUROPE. Good practice in occupational health services: a contribution to workplace health. EUR /02/5041181. Copenhagen: WHO ROE; 2002: 456.
9. Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. IPCS.- Environmental Health Criteria №210. Geneva: WHO; 1999: 495.
10. WHO EUROPE. Good practice in occupational health services: a contribution to workplace health. EUR /02/5041181. Copenhagen: WHO ROE; 2002: 456.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CIRCULATORY SYSTEM RESPONSE ON INFLUENCE OF MODERN TANTALUM MANUFACTURE FACTORS IN WORKERS

Omarova D., Ismailova A., Sultanbekov Z.

National Center of Occupational Health and Occupational Diseases of Health Care Ministry of Kazakhstan Republic, Karaganda

Objective of this study was to examine functional condition of cardiovascular system among workers at "Ulba Metallurgical Plant" JSC (located in Ust-Kamenogorsk, Eastern Kazakhstan) - one of the world largest enterprises with the full production cycle from processing of tantalum containing raw materials to finished products. All workers that participated in the examination were divided into three groups: (I) - up to 5 years of occupation; (II) - from 5 to 9.9 years of occupation; and (III) - more than 10 years of occupation experience in the tantalum industry. The cardiovascular system, health concern and their contributing factors were assessed. In group I the factor of profitability of blood circulation was up to 3000 conventional units, which corresponds to the optimal fatigue; In group II the factor of profitability of blood circulation was increased up to $3525 \pm 327,3$ conv. units - critical values zone. In group III the factor of profitability of blood circulation was up to 3000 conv. units. A relative improvement in the central

hemodynamic indices compared with those in group II may be due to the development of adaptation. The assessments of functional condition of cardiovascular system among the workers specialize in different stages of tantalum production revealed the necessity of paying special attention at the cycle of tantalum processing and the years of work experience in an occupation.

Key words: occupational health in tantalum industry; cardiovascular system, tantalum manufactures.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОЧИХ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ СОВРЕМЕННОГО ТАНТАЛОВОГО ПРОИЗВОДСТВА

Омарова Д.К., Исмаилова А.А., Султанбеков З.К.

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, Караганда

Показатели центральной гемодинамики впервые изучены у рабочих современного танталового производства ОАО «УМЗ». 100% обследуемых составляли мужчины. Данные обработаны статистически по профессиональным и стажевым группам. В обследовании участвовали рабочие основных цехов танталового производства: цеха получения натрий-термических порошков (НТП), цеха получения готовых изделий из тантала и инновационного цеха получения высокочастотных танталовых порошков. Обследованные рабочие подразделены на 3 стажевые группы: до 5-и лет, от 6 до 10 лет и свыше 10-и лет. Показатели центральной гемодинамики также изучены в динамике смены. В целом по основным цехам танталового производства выявлены специфические особенности реагирования ССС на воздействие производственных факторов, что следует учесть при разработке дифференцированных профи-

лактических мероприятий с учетом каждого цеха и стажевой группы.

რეზიუმე

სისხლძირთვით სისტემის რეაქციის თავისებურებები მუშებში, გამოწვეული თანამედროვე ტანტალის წარმოების ფაქტორების ზემოქმედებით

დ. ომაროვა, ა. ისმაილოვა, ზ. სულთანბეკოვი

ყაზახეთის ჯანდაცვის სამინისტროს შრომის, ჰიგიენისა და პროფესიული დაავადებების ეროვნული ცენტრი, ყარაგანდა

პირველად შესწავლილი თანამედროვე ტანტალის წარმოებაში დასაქმებულთა ცენტრალური ჰემოდინამიკის მაჩვენებლები. გამოკვლეულთა 100%-ს შეადგენდნენ მამაკაცები. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავებულია მუშათა პროფესიისა და სტაჟის გათვალისწინებით. კვლევაში მონაწილეობდნენ ტანტალის წარმოების ნატრიუმთერმული ფხვნილების, ტანტალისაგან დამზადებული მზა ნაკეთობების, ტანტალის მაღალტევადი ფხვნილების მისაღები ინოვაციური საამქროებში მომუშავენი, რომლებიც სტაჟის მიხედვით დაყოფილნი იყვნენ 3 ჯგუფად; 5 წლამდე, 6-დან 10 წლამდე და 10 წლის ზევით. ცენტრალური ჰემოდინამიკის მაჩვენებლები შესწავლილია ცვლების დინამიკის გათვალისწინებით.

ტანტალის ძირითადი საამქროებში ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა გულსისხლძარღვთა სისტემის რეაგირების თავისებურებები, გამოწვეული საწარმოო ფაქტორების ზემოქმედებით, რაც გასათვალისწინებელია დიფერენცირებული პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავების დროს საამქროსა და მუშათა სტაჟის გათვალისწინებით.

THE MACRO-MICROSCOPIC PECULIARITIES OF THE HUMAN URINARY BLADDER GLANDS

Huseynova G.

Human anatomy chair of the Azerbaijan Medical University, Baku

Actuality. In the literature have been many investigations about macro-microscopic anatomy and structural features of the different cavity organs glands [2,3,4], but there are few information about urinary bladder glands and data is not analysed statistically [6,7]. Information about morphological peculiarities of the urinary bladder glands in the solution of problem will use as human normative criteria in the basic (histology, pathological anatomy) and practical (urology etc) medicine. The clinical importance of the obtained data is defined that bladder glands can be “anatomic base” of the developmental adenomas (tendency to malignisation) and other diseases [1,8,9,10].

Aim study - morphological peculiarities (quantity parameters, age, individual and regional characteristics) of the urinary bladder mucous membrane glands at the different age of the postnatal ontogenesis in the norm.

Material and methods. Macro-and microscopically analyzed total samples of the bladder wall, received from 130 persons died of the casual reasons (a trauma, an asphyxia, etc.) at the age from the newborn to senile age. We have investigated variants of the bladder glands form, features of its aged depending changes in different sites of body wall (proximal, medium, distal thirds). Glands have been preliminary stained by the solution 0,05 % methylene dark blue according Sinelnicov's method [5] and by hematoxylin and eosin (H&E). The glands were investigated by the binocular stereo microscope MBS-9.

Data analysis value are given as means \pm SE. Statistical analysis were performed using student's “t” test. Differences were considered significant when $P \leq 0,05$.

Results and their discussion. After staining by methylene dark blue the glands take a form dark (black) well distinguishable anatomic formations, against pink background of bladder mucose membrane. Under our data, glands in bladder walls, settle down in the form of short faltering quantities (from 5-8 glands), focused mainly in a proximo-distal direction. They have roundish, oval, ribbon forms (Fig. 1). The quantity of the urinary bladder glands in the 1st maturity stage is a lot than in the newborn.

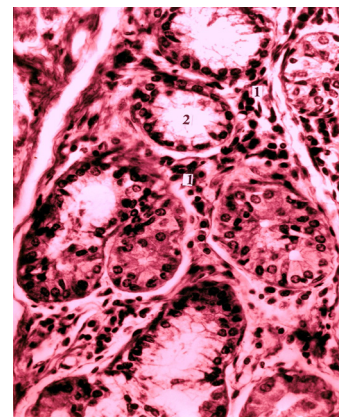


Fig. 1. Initial portion (roundish forms) glands in mucous membrane of the urinary bladder at the woman of 17 years. A micropreparation. A distal third of the urinary bladder.

1-diffuse lymphoid tissue; 2-initial portion (roundish form) gland. Hematoxylin - eosin. X 450

As the general quantity of the urinary bladder glands in the 1st maturity stage equal $205,4 \pm 9,5$ and in the newborn $103,3 \pm 4,9$ (Table). There are many urinary bladder glands density in the newborn or 1st maturity stage. The quantity of the glands in cm^2 area of the urinary bladder in the 1st maturity stage = $5,5 \pm 0,5$ and in the newborn - $12,6 \pm 0,5$. The glands distribution in different parts of the urinary bladder mucous membrane in the postnatal ontogenesis is different.

Table. The quantity of the glands in different parts of the urinary bladder mucous membrane in the postnatal ontogenesis

Age	n	The parts of the urinary bladder, the quantity of the glands			
		Proximal part	middle part	distal part	unbroken organ
Newborn	11	24,1±1,4 18-32	36,6±1,7 24-41	42,2±1,8 29-47	103,3±4,9 68-117
Infancy	12	28,8±1,7 22-39	39,4±2,1 28-49	46,8±1,8 34-52	115,0±5,4 80-134
Early childhood	10	32,6±1,6 26-41	42,1±1,6 35-50	52,4±2,2 43-60	127,1±5,1 98-146
I childhood	11	36,6±2,0 27-47	47,8±2,1 38-54	57,7±1,5 49-64	142,1±5,3 107-160
II childhood	11	39,6±2,0 29-49	52,2±2,1 38-59	62,4±1,7 52-69	154,2±5,2 118-170
full age	9	42,2±2,0 32-49	56,3±3,9 39-72	69,9±2,7 56-79	168,6±7,4 124-187
Young	9	48,8±2,9 34-59	62,2±4,4 42-79	74,2±4,9 45-87	185,4±8,7 118-222
I maturity	12	52,9±4,7 37-89	68,6±4,4 46-94	84,4±5,3 46-104	205,4±9,5 125-273
II maturity	12	45,5±4,1 35-80	60,0±4,3 40-87	82,0±4,9 44-98	187,5±9,5 117-252
Elderly	12	40,0±3,8 23-65	56,7±3,9 29-72	80,0±4,8 35-88	176,7±9,6 89-222
Old	11	36,0±2,3 20-43	50,0±4,6 24-70	73,2±4,2 38-80	159,2±8,8 84-185

parameters have been given in the table in the form of n (the number of the observations) $X+Sx$ (+SE) and min-max (individual change)

The distribution of the glands density in cm^2 in distal part is more than in proximal (fig.2,3). In the 1st maturity stage the quantity of the glands in cm^2 area in proximal part of the uri-

nary bladder is $4,1±0,5$ (2-7) and distal part – $5,5±0,5$ (3-8). This parameter for newborns is $10,0±0,4$ (9-13) in proximal and $12,6±0,5$ (9-14) in distal part.

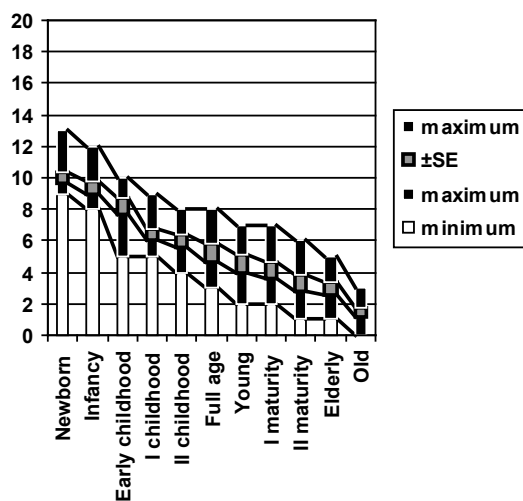


Fig. 2. The distribution of glands density in proximal part of the urinary bladder in the postnatal ontogenesis

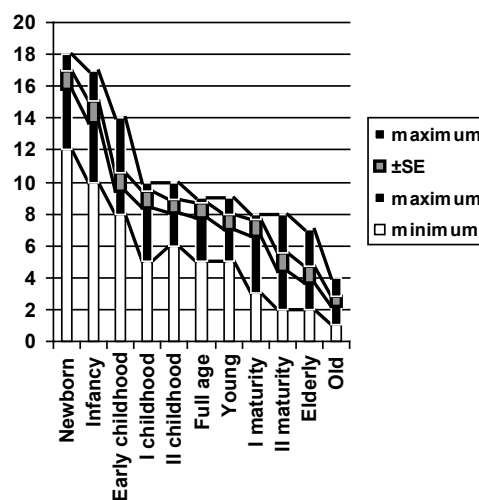


Fig. 3. The distribution of the glands density in distal part of the urinary bladder in the postnatal ontogenesis

The gland has one or more initial portions. The 1st efferent ducts starts from the initial portion. They join and form main efferent duct. In 1st maturity period they have one initial portion in 42,6%, three initial portion - 17,1%, four initial portion -13,5% of the glands (fig. 4).

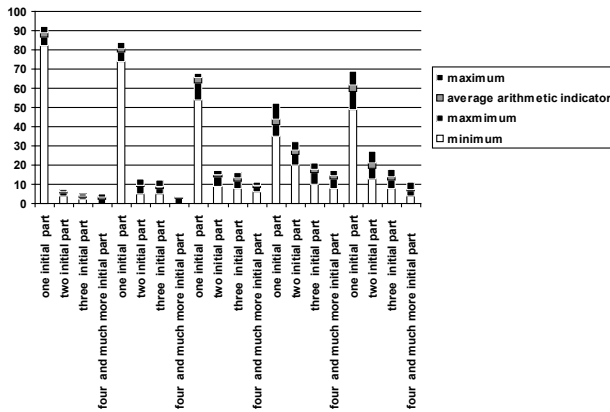


Fig. 4. The percentage quantity of the initial portions of the urinary bladder glands in different stages of the postnatal ontogenesis (unbroken organ)

Under our data, the percentage quantity of glands having different quantity in initial portions and essentially changes with the age. Thus the greatest variety of glands initial portions quantity, i.e. glands with the most compound form typically for 1st period of mature age when glands with three initial portions compare 17,1% that is significantly more than during all other periods. The maintenance of glands with four and more initial portions (the most compound form of the organisation of individual gland) at this age, under our data makes up 13,5% (from 8 to 17% individually). At the same time, at newborn such glands are only 2,7% (from 0 to 5), in the early childhood - 3,0% (from 0 to 4) and at the senile age, characterised, probably, by simplification of the form of their glands in 1,9 times is less, in comparison with 1st period of mature age. It is necessary to notice that at people of 1st period of mature age is minimum percentage quantity of glands with one initial portion (42,6%) that is essential less, in comparison newborn (in 2,1 times) and senile age (in 1,4 times).

In the microtopography the quantity of the initial portion of urinary bladder glands have got “proximo – distal growth gradient”. Total quantity and glands initial portions (three, four and more) in the distal part are more than in proximal.

The quantity parameters of the urinary bladder glands have individual variability. The boundary of variation of the parameters of the urinary bladder glands is rather wider in the maturity and senile stages. Connected with biological activity of the people in the definite degree, the quantity of the glands does not change in comparison with elderly period in old stage. In the 1st stage maturity the parameters of the urinary bladder glands in the women is different from men.

In this microscopic investigation very important details of anatomic structure of the human urinary bladder mucous glands according postnatal development differences of quantity, age, form and also regional variety, proximo-distal gradient as well as other anatomic options were established.

REFERENCES

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб: Наука; 2000: 310.
2. Джаббарова Н.Р. Характерные особенности желез женской уретры, расположенных в различных отделах стенки органа. Морфология 2006; 129 (4): 44.
3. Никитюк Д.Б., Сапин М.Р., Межидов У.С.М. Макро-микроскопическая анатомия и некоторые количественные показатели желез общего желчного протока человека. Морфологические ведомости 2009; 1-2: 37-39.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Малые железы пищеварительной и дыхательной систем.-Москва.-Элиста, АПП «Джангар», 2001.-134с.
5. Синельников Р.Д. Метод окраски желез слизистых оболочек и кожи. В кн.: Матер. к макро-микроскопии вегетат. нервн. системы и кожи. Харьков: 1948; 401-405.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир; 1983: 4: 132-152.

7. Чугай М.Е. Крипты и железистые образования мочевого пузыря человека и некоторых животных. В кн.: Матер. к макро-микроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. М. Медгиз; 1948: 314-318.
8. He F., Mo L., Zheng X. Deficiency of prb family proteins and p53 in invasive urothelial tumorigenesis. *Cancer Res.* 2009; 69 (24): 9413-21.
9. Racioppi M., A'ddessi A., Fanasca A. et al. Acid – base and electrolyte balance in urinary intestinal orthotopic reseptour: ileocaecal neobladder compared with ileal neobladder. *Urology* 1999; 54; 629-35.
10. Schrier B., Laguna M., Pal F. et al. Comparison of orthotopic sigmoid and heal neobladders continence and urodynamic parameters. *Eur.Urol.* 2005; 47: 679-685.

SUMMARY

THE MACRO-MICROSCOPIC PECULIARITIES OF THE HUMAN URINARY BLADDER GLANDS

Huseynova G.

Human anatomy chair of the Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

We studied the glands of the 130 persons, victims from the casual reasons (a trauma, an asphyxia, etc.) from newborn to senile age; we investigated different variants of a bladder glands forms, the changes in different parts of the organs wall (proximal, average, distal thirds) from the newborn period to senile age by the method of macro-microscopy and morphometry on the total preparations of urinary bladder. Glands preliminary have been stained by a solution 0,05% methylene dark blue with Sinelnicov's method and by hematoxilin and eosin. The glands were investigated with the application of stereo binocular microscope MBS-9. Statistical data processing included calculation of arithmetic-mean values, their errors, confidential intervals (excel). The view of the human urinary bladder glands in the macro-microscopy investigation is different.

The glands have roundish, oval, ribbon forms. The form of the glands in the different parts of human urinary bladder (proximal, middle and distal) is difference. In the microtopography the glands have been proximal-distal changes; the quantity of glands increase from the proximal to distal portion. The human urinary bladder have many complex glands (the glands with 3, 4 and more beginnings parts) to the quantity in the distal part.

Key words: urinary bladder, glands, macro-microscopic peculiarities.

РЕЗЮМЕ

МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЧЕЛОВЕКА

Гусейнова Г.А.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии человека, Баку, Азербайджан

Исследованы тотальные препараты стенки мочевого пузыря 130-и трупов - от периода новорожденности до старческого возраста, погибших от травмы, асфиксии и др. Определяли варианты формы желез слизистой мочевого пузыря, особенности их изменений в различных участках стенки органа (проксимальная, средняя, дистальная треть) с учетом возраста. Железы предварительно окрашивались 0,05% раствором метиленового синего по методу Синельникова, а также гематоксилином и эозином. Статистическая обработка данных включала среднеарифметическое значение (\pm SE), среднеарифметическую ошибку и доверительный интервал.

Макро-микроскопические исследования выявили многообразие анатомического строения желез: у железы имеются один или несколько начальных отделов округлой, овоидной, лентовидной и других форм; наибольшее разнообразие вариантов формы обнаружено

в 1-ом периоде зрелого возраста, а именно, минимальное процентное содержание желез с одним начальным отделом, что существенно меньше в сравнении как с новорожденным, так и со старческим возрастом. Процентное содержание желез, имеющих несколько инициальных отделов, существенно изменяется по мере увеличения возраста. В проксимо-дистальном направлении стенки мочевого пузыря увеличивается также процентное содержание желез более сложной формы (три, четыре и более инициальных отделов).

რეზიუმე

ადამიანის შარდის ბუშტის ჯირკვლების მაკრო-მიკროსკოპული თავისებურებანი

გ. ჰუსეინოვა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ადამიანის ანატომიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია ადამიანის შარდის ბუშტის კედლის ლორწოვანის ტოტალური პრეპარატები 130 გვამიდან - ახალშობილობის ასაკიდან სიბერემდე, სიკვდილის მიზეზი – ტრავმა, ასფიქსია და სხვ. განისაზღვრებოდა შარდის ბუშტის კედლის ჯირკვლების ანატომიური ვარიანტები,

განსაკუთრებით მათი ცვლილებები ორგანოს კედლის სხვადასხვა მიდამოში (პროქსიმალური, შუა, დისტალური მესამედი) ასაკის გათვალისწინებით. ჯირკვლების შეღებვა ხდებოდა მეთილენის ლურჯის 0,05% ხსნარით სინელნიკოვის მეთოდით, ასევე ჰემატოქსილინითა და ეოზინით. სტატისტიკურად გათვლილია საშუალო არითმეტიკული ($\pm SE$), საშუალო არითმეტიკულის შეცდომა და ნდობის ინტერვალი.

მაკრო-მიკროსკოპულმა გამოკვლევამ გამოავლინა ჯირკვლის ანატომიური სტრუქტურის მრავალფეროვნება: ერთი ან მეტი საწყისი ნაწილი ოვალური, მომრგვალო, ლენტისებრი და სხვა ფორმით. ყველაზე მეტი ჰეტეროგენობა გამოვლინდა სიმწიფის I ასაკობრივ პერიოდში; სახელდობრ, ჯირკვლების მინიმალური პროცენტული შემცველობა, ერთი საწყისი ნაწილი, რაც მნიშვნელოვნად ნაკლებია ახალშობილებში მოხუცებულ ასაკობრივ ჯგუფთან შედარებით. ასაკთან ერთად მნიშვნელოვნად იცვლება ჯირკვლების შემცველობა რამდენიმე საწყისი ნაწილით, ასევე იცვლება შარდის ბუშტის კედლის ლორწოვანში რთული ჯირკვლების შემცველობა პროქსიმალურ-დისტალური მიმართულებით (სამი, ოთხი და მეტი საწყისი ნაწილი).

НОДАР ГОГЕБАШВИЛИ



Заслуженному деятелю наук и академику АМН, Медико-биологической и экологической академии Грузии, профессору Нодару Владимировичу Гогебашвили исполнилось 80 лет.

Родился 2 августа 1930 года в Тбилиси. В 1948 г. окончил среднюю школу с золотой медалью, а в 1954 г. с отличием - лечебный факультет Тбилисского государственного медицинского института. По решению Ученого совета института оставлен в аспирантуре на кафедре микробиологии.

По окончании аспирантуры, в 1958-1963 г.г. - ассистент кафедры микробиологии Тбилисского государственного медицинского института. С 1962 до 1996 годы работал в Научно-исследовательском институте туберкулеза, где прошел путь от руководителя экспериментального отделения до директора Института.

В 1995 г. Н. Гогебашвили избран заведующим кафедрой иммунологии и аллергологии Тбилисской медицинской академии им. П. Шотадзе, а с 2005 г. по настоящее время является профессором кафедры микробиологии этой академии.

В 1961 г. Н. Гогебашвили защитил кандидатскую; в 1970 г. - докторскую диссертацию: «Гистохимические и иммунологические факторы течения туберкулезного воспаления»; по заключению Ученого совета работа была признана лучшей диссертацией года и рекомендована к публикации в виде монографии.

На начальном этапе научной деятельности Н. Гогебашвили исследовал и установил закономерности бактериофагии при лучевой болезни. В дальнейшем ученый начал крупномасштабные исследования в области иммунологии туберкулеза и впервые описал характеристику клеточных структур, содержащих антигены туберкулеза, динамику их распределения; установил клеточные основы образования антител и клеточные трансформации, которые имеют место не только в лимфатических тканях, но и в ткани легких. Эти данные легли в основу гипотезы о легком, как об иммунокомпетентном органе. В результате целенаправленных исследований, Н. Гогебашвили разграничил различные фазы развития туберкулезных инфекций и представил полноценную характеристику их иммунологических и иммуно-морфологических изменений, что значительно обогатило иммунологию туберкулеза. Чрезвычайно важными оказались исследования, направленные на изучение особенностей развития аутоиммунного процесса по отношению к коллагенам I типа при туберкулезе, псориазе, пародонтите и других патологических процессах. Эти труды ученого по современной иммунологии и инфекционной патологии, имеют важное теоретическое и прикладное значение, опубликованы в разных странах, цитируются в научных статьях, монографиях, учебниках - как в нашей стране, так и за рубежом.

Н. Гогебашвили - организатор и активный участник международных симпозиумов и конгрессов. В 1991 г. по решению Президиума Международной ассоциации пульмонологов, он прочел лекцию участникам конгресса в Будапеште о патогенетическом, диагностическом и прогностическом значении изменений в иммунной системе при специфических и неспецифических заболеваниях легких и о соответствующей целенаправленной иммунотерапии.

В 1993 г. в Варшаве, наряду с ведущими учеными мира, принял участие в разработке Международной программы по борьбе с туберкулезом. В 1994 г. под его руководством разработана программа по борьбе с туберкулезом в Грузии.

Н. Гогебашвили является основоположником иммунологических исследований в Грузии, в течение 55 лет ведет педагогическую и общественную работу. Под его руководством подготовлены 152 кандидатских и докторских диссертаций; является автором 347-и научных статей и 3-х монографий.

В 1983 г. Н. Гогебашвили избран членом Ученого совета по иммунологии при Президиуме АМН СССР. По его инициативе в 1984 г. создано Общество иммунологов Грузии, президентом которого он избран. С 1997 г. по 2006 г.г. - являлся сопредседателем Ассоциации аллергологов и иммунологов-клиницистов, а с 2006 г. - Почетный президент этой ассоциации.

В 1994 г. Н. Гогебашвили избран действительным членом Академии медицинских наук Грузии, членом Президиума Академии и руководителем отделения теоретических наук, в этом же году - избран действительным чле-

ном Академии медико-биологических наук, в 1995 г. - Академии экологических наук, в 1998 г. - Почетным членом Международной ассоциации иммунореабилитологов.

За успехи в научной, педагогической и общественной работе в 1991 г. Н. Гогебашвили присвоено звание Заслуженного деятеля науки Грузии; за вклад в дело упрочения мира в 1989 г. награжден Золотой медалью Советского фонда мира, в 1994 г. - медалью Зазы Фанаскертели Ассоциации медико-научных обществ Грузии, в 1999 г. - Орденом чести.

Научное общество СНГ, Союз аллергологов и клинических иммунологов СНГ, Международное общество по иммунореабилитации, Грузинская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, редколлегия журналов «Аллергология и иммунология», «International Journal of Immunorehabilitation», коллеги, друзья и многочисленные ученики поздравляют Нодара Владимировича с юбилейной датой и желают крепкого здоровья, счастья, неиссякаемой энергии и воплощения всех творческих планов и устремлений.

Редакция журнала "Georgian Medical News" присоединяются к поздравлениям и желают юбиляру всего самого наилучшего.

* * *