

## BRONCHIAL STENOSIS DUE TO CENTRAL LUNG CANCER

A.V. Aliyev

Lung Diseases Department, Guba Central Hospital, Guba, Azerbaijan (Azerbaijan)  
amirvugar@mail.ru

### ABSTRACT

The lung cancer on number of again falling ill persons keeps first place in the world among men and the fourth place among women. (16, 24, 26, 27, 32) All forms of the central lung cancer, but much earlier endobronchial eventually leads to a bronchial stenosis. (29, 32) Diagnostic process of stenoses of large bronchi includes studying a roentgen-computer picture of bronchi, carrying out on this basis bronchoscopy with a capture of a pathological material for citomorphological investigation. (5, 18, 27, 31) It is a unique method of specification of the true reason of organic bronchial stenoses.

Central lung cancer is the tumour affecting proximal, i.e. the central departments of a bronchial tree, including subsegmentary branches also. (3, 31, 32) In conformity with development of bronchoscopic technique last decades became accessible to survey not only segmentary bronchial tubes, but also their subsegmentary branches, i.e. bronchial tubes of the fourth order. Accordingly, distal border of the central cancer was displaced: it is a tumour affecting main, intermediate, the share, segmentary and subsegmentary bronchi. (3, 31) The tumour which source is little bronchus, at presence expressed peribronchial node, is considered as a peripheral cancer. (3, 31) In part, the tumour growing outside from a bronchial tube, refers to - peribronchial, growing inside - endobronchial. Hence at the central cancer the bronchial stenosis is caused endoluminal by the located tumoral growths at endobronchial to the form, or peribronchial squeezing at peribronchial to the form of growth of a tumour. (19, 23, 31) It is necessary to note that, central peribronchial cancer in difference from endobronchial is characterized by indirect attributes, which else up to biopsy allow well founded to suspect the tumoral nature of bronchial stenosis. (15, 32) But, the peribronchial stenosis is better displayed at CT. (11, 26, 29) In part, each of these forms can be shown as nodal or infiltrative growth. In case of endobronchial cancer nodal growth inside of a lumen of a bronchial tube refers to extraluminal, and mucous membrane infiltration and undermucous layer - intraluminal. As the extra form consider extreme expression infiltrative growth with endobronchial defeat of bronchial tree on the big extent. It's frequent with transition to a trachea and the opposite side. Such kind of a tumour has received the name branched out. (3, 31) Many authors allocate also the mixed type of growth of a tumour. (27) In all cases of the mixed growth the tumour quickly is exposed sclerosing, involving in process not only share but also segmentary bronchi, (11, 27, 31) And at bronchoscopy are diagnosed symptoms infiltration of mucous membrane, on roentgenograms of thorax and CT comes to light peribronchial shadow of tumour. (18, 29)

On a histologic structure distinguish flat-cell or epidermoid cancer, adenocarcinoma, small-cell and large-cell lung cancer, carcinoid, adenocyst and mucoepidermoid lung cancer. (19, 31) The various mixed forms are observed also. (18, 19) Frequency small-cell lung cancer among all forms of lung cancer is, on materials of different authors, from 14 up to 40 % at men and from 9 up to 45 % at women, averaging about 25 %. (6, 31) On literature, in 70-80 % of cases small-cell cancer of lungs amazes large bronchi. (6, 19)

Diagnostics of a stenosis as those and its reason is possible in view of roentgen-computer, endoscopic and histologic research. (11, 31) Diagnostics of stenoses of large bronchial tubes tumoral aethiology is better to begin with beam methods of inspection, (23) and then to use Bronchoscopy with citomorphological research of biopsy material of the bronchial stenosis taken directly in a zone. (26, 31) Some authors specify advantage of use of ultrasonic research in diagnostics of a cancer of a lung. (2, 23, 27) in some works are resulted examples of endoscopic-ultrasonic research, in particular researchers have tried to find out ultrastructure of a tumour and have partially achieved the purpose. (30) But this method is not effective in diagnostics of stenoses of bronchial tubes, specifying only on the fact of a tumour, and is used as an additional method of inspection. Depending on growth of a tumour bronchial stenoses of different degrees can be observed. Roentgen-computer research reveals localization of a tumour and its sizes, (1, 31) that assists with carrying out bronchological and biopsy procedures. (22, 32) Tumoral aethiology of the bronchial stenosis cannot be 100 % authentic without citomorphological verifications of biopsy a material taken directly in a zone of stenosis of bronchi. (4, 32, 31)

*Beam diagnostics:* To suspect the central cancer of a lung it is possible only in cases when at radiological research attributes of a bronchial stenosis in the form of hypoventilation or local emphysema come to light. (31) Their presence is the basis for the profound radiological research. For difference of these changes from inflammatory method KT of inspection which allows to visualize clearly tumours of bronchial tubes and endoscopic biopsy is most informative. (4, 10, 25, 29) As it is above mentioned the central cancer of lungs the end of the ends leads to a stenosis of large bronchi, and in a consequence and corkings of a bronchial tube. Roengenologically it is expressed

as though by change of symptoms - occurrence atelectasis or pneumonitis in the struck segment or a share. (1, 27, 31) The shadow atelectasis or obstructive pneumonitis quite often masks the image of a tumour that stirs to duly diagnostics of disease. (14, 23) Atelectasis develops at full obturation a bronchi a tumour, it is characterized full sucking air from a pulmonary fabric and reduction of its volume. (3, 13) The radiological diagnosis of the central cancer of a lung is based on detection of a combination of three radiological syndromes: a syndrome of central formation radically a lung; a syndrome of infringement of a gleam of bronchial tubes and a syndrome of infringement of ventilation in a drainage zone the amazed bronchi. (3, 31) A combination atelectased a share and segments specifies the amazed bronchial tube, but not always this dependence is observed to the full.

In a modern medical practice method KT is widely enough applied with the purpose of diagnostics of diseases of bodies of a thorax, especially a cancer of a lung. (12, 25, 29) It has significant advantages in diagnostics of bronchial stenoses before usual x-ray methods of research. (7, 25) However, despite of all advantages method KT, should not will be applied as a method of paramount diagnostics of diseases of bodies of a thorax. (10, 31) Use KT in diagnostics of organic stenoses of large bronchial tubes cancer aethiology is very important. (7, 23, 29) Revealing at KT the increased regional or remote intrachest lymph nodes testifies in favour of a cancer even at negative biopsy. (6, 11, 25, 27, 29) At KT inspection by the main finds are the place and the sizes of lymph nodes, a condition parenchima a lung, a thickening walls of bronchi, localization brochial obstruction and bronchial stenosis. (12, 20, 26, 29)

In the literature even more often there are works illustrating a role virtual endoscopy in revealing and gradation of stenoses of large bronchi of the tumoral nature. (7, 25) At virtual bronchoscopic inspection the three-dimensional image of a bronchial tree turns out. (25, 29, 31) Different pathologies - narrowings of bronchial tubes, new growths in a gleam of a bronchial tube and / or around of it, increase in lymph nodes and as consequence of these pathologies bronchial stenoses are clearly visible. (25, 31) Besides very valuable information concerning a condition of bronchial tubes behind a bronchial stenosis that cannot achieve usual bronchoscopy turns out. (29, 31) This one more advantage virtual endoscopy before usual bronchoscopy. But virtual endoscopy not in a condition to visualize superficially widespread tumours of bronchial tubes. (25, 29, 31) All this information received at virtual bronchoscopy is very useful in finding-out of an exact degree of a bronchial stenosis and its site. After revealing bronchial stenoses, and exact definition of its degree and localization it is expedient to lead bronchoscopy and to receive biopsy material for citomorphological researches.

Bronchoscopy: Character of change of a gleam of bronchial tubes bears the important information not only for an establishment of the diagnosis of the central cancer, but also for definition of the form of its growth. (21, 30, 31) The Obligatory method of primary diagnostics of a cancer of a lung is bronchoscopy which purpose consists in reception of the information on a level of defeat of a bronchial tree, verifications of the diagnosis and an estimation of a condition of a mucous membrane of bronchial tubes. It is international the recognized synonym of a cancer of a lung the term « Bronchogenic cancer » is, that specifies a source of occurrence of a tumour - bronchial epithelium. (3, 19, 31) For this reason a priority method of inspection of patients at the central cancer of lungs is bronchoscopy. It is necessary to note that, the tumour of a bronchial tube and a lung is one of the basic indications to bronchoscopic research. (12, 21, 28) It allows to visualize directly a tumour, (28, 31) To define proximal border of its distribution and that, the most important to receive a material for citomorphological verifications of the diagnosis. (3, 28, 31) Endoscopic attributes of bronchogenic cancer are: visual detection of a tumour, rigidity of narrowing of a wall of a bronchi, a thickening karina and bifurcations of bronches, bleeding mucous membrane, a so-called syndrome of a "dead" mouth and bronchial stenoses. (11, 14, 21) Now verification it is central located endobronchial cancer according to different authors changing within the limits of 85-98 % and is carried out by visually controllable biopsy. (4, 8, 14, 22)

In process of increase in a tumour, especially in cases mainly endobronchial growth, the amazed bronchi is narrowed - there is a bronchial stenosis which consequence happens hypoventilation of segment, shares, and sometimes and all lung. (20, 21, 28) Sometimes in this period a tumour plays a role of the valve which is not interfering a breath, but complicating has exhaled air and as consequence} of this appears local emphisema. (30) As a result of the further growth of a tumour comes obturation of bronchi. On a place was hypoventilation or emphisema the pulmonary fabric becomes vacuum - arises atelectasis. At diagnostics of a bronchial stenosis tumoral aethiology there are difficulties caused by the form of growth of a tumour without formation endo-or peribronchial units. (30, 31) Sometimes the tumour extends on the mixed type, quickly being exposed to sclerosis, involving in process not only share, but also segmentary bronchial tubes. (17, 31) At such form of a tumour reception informative biopsy matherial

is complicated. (11, 15, 22) Therefore are necessary plural and repeated biopsy, and in some cases cytologic research of a liquid the BASS. (11, 21, 30) About peribronchial growth of a tumour conic or circular narrowing a gleam of bronchial tubes testifies. Thus clearness and flatness стенок bronchial tubes is kept, sometimes their contours seem underlined. (17, 31) leading бронхоскопическими attributes central peribronchial cancer are a combination of following symptoms: (31)

1. A stenosis of III degree, a respiratory immovability and absence mucus in stenosed bronchial tube;
2. A combination of a stenosis of III degree, a respiratory immovability and инфильтрации a mucous membrane stenosed bronchi;
3. A combination of a stenosis of II degree, rigidity, infiltration of mucous membrane.

Allocate and 3 variants of stenoses of bronchial tubes cancer aethiology: typical - which it is observed at 63,2 % of patients; rather typical - it was observed at 22,2 % of patients; and atypical - which it is observed at 14,6 % of patients. (31) it is the most complex to diagnose infiltrative growth of a tumour lengthways walls bronchial tubes - it is shown by a thickening of the walls, increase of intensity of their shadow that it is difficult to interpret on a background of complex figure of vessels of a root. (3, 30) Endophite growth is in turn accompanied not only circular or conic narrowing of a gleam of bronchial tubes, but also its deformation, non-uniformity. (3, 31) In favour of a cancer testifies expressed rigidity zones of stenoses: the wall of a bronchial tube becomes dense, absolutely not mobile and difficult for biopsy. (22, 31) It would be desirable to notice, that stenoses of share bronchial tubes I and II degrees, and also deformation are the indication to bronchial biopsy, (28, 31) but manipulations with the tool are connected with the certain difficulties. (18)

Revealing of narrowing or breakage of bronchial tubes puts a cancer of a lung on the first place in differential diagnostics. As at other diseases of lungs similar changes are exception, instead of a rule. (3, 31) If a tumour settles down locally around of the amazed bronchial tube, it is necessary to differentiate it from the increased lymph nodes located in immediate proximity, (22, 32) which have precise outlines and convex, wavy contours, and at a tumour the illegibility. (3, 20, 32) Bronchial cancer in a gleam of a bronchial tube develops with various speed and leads to development obstructive pneumonitis. (5, 32) Slowly growing malignant tumours accompanied slow obturation a bronchial tube with gradual development pneumonitis, often enough it is necessary to differentiate them with cirrotic and infiltrat a tuberculosis of a share or segmentary bronchial tube. (5, 20) It is necessary to consider also that fact that cases of a combination of a cancer of a lung and a tuberculosis have become frequent. (9, 32) Cicatricial changes of bronchial tubes after the transferred tuberculosis are a risk factor. Presence of active and posttubercular changes of lungs stirs to duly diagnostics of bronchial stenoses tumoral aethiology. (9, 14, 18, 32) For exact revealing athiology organic bronchial stenoses to differentiation of these diseases it is necessary to involve all complex of diagnostic actions among which bronchoscopic inspection with citomorphological research of biopsy material, indoubtedly takes the most important place.

Thus, roentgen-computer methods of inspection of patients with the central cancer of a lung with stenoses of a various degree localization of the most tumoral process, then necessity to do brobchoscopy researches with citomorphology verification of biopsy material comes to light. Histologic acknowledgement of the diagnosis admits today obligatory when there is a question about aethiology organic stenoses of large bronchi.

#### References:

1. Гулизаде Д.В. Комплексная лучевая диагностика рака легкого / Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Баку, 2005, 18 с.
2. Дзюбан В.П. Центральный рак легкого // Новости Лучевой Диагностики, 2001, №1-2, с.11-15
3. Кузьмин И.Г. Онкология легких. М: Онкодом, 2005, 134 с.
4. Маркварде М.М. Рентгенологическое исследование органов дыхания // Белорусский Медицинский Журнал, 2003, №4 (6), с.23-25
5. Овчинников А.А. Диагностические и лечебные возможности современной бронхоскопии // Русский Медицинский Журнал, 2000, т.8, №12. с.45-51
6. Подгаевская Т.П. Рак легких в сочетании с туберкулезом // Украинский Медицинский Журнал, 2001, №1, с.96-101
7. Слапик С.С., Давидович Т.В. Приоритеты использования метода компьютерной томографии в диагностике заболеваний органов грудной клетки // Новости Лучевой Диагностики, 2000, №1, с.20-22

8. Соколов В.А., Савельев А.В., Красноборова С.Ю. и др. Комплексная лучевая и эндоскопическая диагностика поражений легких при наличии стенозов бронхов // Проблемы Туберкулеза, 1999, №2, с.11-12
9. Ahmad M., Afzal S., Saeed W. et al. Efficacy of bronchial wash cytology and its correlation with biopsy in lung tumours // J Pakistan Med. Assoc., 2004, vol 54, no 1, p.13-17
10. Ahmed A., Ahmed S. Comparison of bronchoalveolar lavage cytology and transbronchial biopsy in the diagnosis of carcinoma of lung // J Ayub Med Coll Abbott., 2004, vol 16, No 4, p.29-33
11. Aliyev J.A., Mamedov M.K., Mardanli F.A. Modern views to risk factors of occurrence of oncological diseases / 6<sup>th</sup> Baku International Congress "Energy, Ecology, Economy". Baku: 2002, p.370-372
12. Balamugesh T., Aggarwal A.N., Gupta D. et al. Profile of repeat fiberoptic bronchoscopy // Indian J Chest Dis. Allied Sci., 2005, vol 47, p.181-185
13. Bekhara R., Beamis J., Simoff M. et al. Practice and complications of flexible bronchoscopy with biopsy procedures // Journal of Bronchology, 2005, vol 12, No 3, p.139-142
14. Fuladi A.B., Munje R.P., Tayade B.O. Value of washings, brushing and biopsy at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer // J Indian Acad. Clin. Med., 2004, vol 5, No 2, p.137-142
15. Godeny M., Kasler M. Diagnostic imaging of cancer // Magyar Onkologia., 2004, vol 48, No 2, p.167-190
16. Grenier P.A., Biegelman-Aubry C., Fetita C. et al. New frontiers in CT imaging of airway disease // European Radiology, 2002, No 12, p.1022-1044
17. Han N.J., Song K., Lee K.H. et al. Superficial endobronchial lung cancer: radiologic-pathologic correlation // Korean J Radiology, 2002, No 3, p.229-234
18. Honeybourne D., Babb J., Bowie P. et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy // Thorax, 2001, vol 56, p.1-21
19. Hoppe H., Walder B., Sonnenschein M. et al. Multidetector CT virtual bronchoscopy to grade tracheobronchial stenosis // American J Roentgen., 2002, vol 178, p.1195-1200
20. Kaminski J., Kozielski J. Practice of bronchoscopy in Poland in 2002 // Journal of Bronchology, 2006, vol 13, No 1, p.12-15
21. Kontakiotis T., Popidou M., Manika K. et al. Bronchoscopic diagnosis of typical pulmonary carcinoid tumors review of the years 1990-2001 // Pneumon., 2003, vol 16, No 3, p.327-331
22. Liwsrisakun C., Pothirat C., Bumroongkit C., Deesomchok A. Role of bronchial washing in the diagnosis of endoscopically visible lung cancer // J Med. Assoc. Thai., 2004, vol 84, No 6, p.600-604
23. Müller K.M. Lung cancer: morphology // Eur. Resp. Mon., 2001, vol 6, No 17, p.34-47
24. Postmus P.E. Bronchoscopy for lung cancer // Chest, 2005, No 7, p.212-216
25. Reid P.T., Rudd R. Diagnostic investigation in lung cancer // Eur. Resp. Mon., 2001, vol 6, No 17, p.151-169
26. Savides T.J., Dobhan R. EUS staging of lung cancer // Visible Human J Endoscopy, 2005, vol 1, No 3, p.34-38
27. Simoff M.J. Endobronchial management of advanced lung cancer // Cancer Control, 2001, vol 8, No 4, p.337-343
28. Taha A.S.Y. Flexible fiberoptic bronchoscopy in Basra, Iraq: a 20 month experience // Eastern Mediterranean Health J., 2000, vol 6, No 2-3, p.226-232
29. Yilmaz A., Gungor S., Damadoglu E. et al. Coexisting bronchial carcinoid tumor and pulmonary tuberculosis in the same lobe: a case report // Tuberk. Toraks., 2004, vol 52, No 4, p.369-372
30. Yilmaz A., Uskul B., Duzgun S. et al. Cell type accuracy of bronchoscopic biopsy specimens in primary lung cancer // Turkish Resp. J., 2000, vol 1, No 2, p.16-19
31. Pakhale S., Leone F., White A.C. The argument in favor of graphic warning labels on cigarette packages // Annals of the American Thoracic Society, vol 10, No 1, 2013. pp.50-52
32. Shah R.J., Kotloff R.M. Beware of glowed fingers // Annals of the American Thoracic Society, vol 10, No 1, 2013. pp.56-58

## STRESS, IMMUNE SYSTEM AND HEALTH

T. Giorgadze<sup>1</sup>; S. Giorgadze;<sup>2</sup>

School of Medicine of Grigol Robakidze University<sup>1</sup>

Department of Histology, Cytology and Embryology. TSMU<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Stress seems to be an integral part modern life. There is now good evidence (in animal and human studies) that the magnitude of stress-associated immune dysregulation is large enough to have health implications. Stress-related immune dysregulation might be one core mechanism behind a diverse set of health risks.

**The purpose of the review:** the description of the effects of stress on the immune system and its implications for human health. Without claiming to cover all the details of negative changes in the internal environment of the body when exposed to stress, the current review provides a brief summation of the facts of the current understanding of the cellular mechanisms. There is good evidence that stress can induce immune dysregulation partly through the alterations in the production of proinflammatory cytokines. Importantly, inflammatory responses are regulated by the SNS and the HPA axis, which activate in response to stressors. An enlarging body of evidence suggests the presence of interactions between the immune system, the central nervous system (CNS) and the endocrine system, where these systems can be influenced by psychological and social factors. Data from both human and animal studies show that the connections between the neuroendocrine system and immune system provide a finely tuned regulatory system required for health. Disturbances at any level of the stress response can lead to an imbalance of physiology of the body and can lead to enhanced-susceptibility to infection and inflammatory or autoimmune disease

### In summary

As discussed above, extensive research has demonstrated a marked effect of psychological stress on immunity in humans. Additional prospective studies using clinically relevant outcome measures are necessary to further define the impact of psychological stress on immune-based diseases. Better definition of the mechanisms of the stress-associated immune alterations, the specific nature of the stressors that adversely impact health, and the clinical course of stress mediated alterations in disease, will provide valuable insight for the development of pharmacological and/or behavioural interventions to prevent and/or treat the clinical sequelae of stress-associated immune dysregulation.

**Key words:** Stress; Immune dysfunction; Health:

Stress seems to be an integral part modern life. Stress can be defined as any type of change that causes physical, emotional or psychological strain. [1] The word „stress“, is very commonly used, most people could understand the stress as strain (load) of the organism mental and physical; we use to say: “I am stressed”, “I am under stress” etc. Conception of stress includes not only influence of outer environment (as above simplified notion) but influence and signals of inner environment (organs, tissues, pain, disease etc.), and more, the stress includes: the complex reaction of the organism to these information, signals, and changes of outer and inner environment as a complex reaction of the organism to stabilize homeostasis, balance between organism and environment.[2] There is now good evidence(in animal and human studies) that the magnitude of stress-associated immune dysregulation is large enough to have health implications.[3] Stress-related immune dysregulation might be one core mechanism

behind a diverse set of health risks. [4] Anecdotal evidence, and retrospective and prospective studies, have demonstrated an effect of psychological and physiological stress on immune-based diseases such as asthma, atopy and infections. [5]

**The purpose of the review:** the description of the effects of stress on the immune system and its implications for human health. Without claiming to cover all the details of negative changes in the internal environment of the body when exposed to stress, the current review provides a brief summation of the facts of the current understanding of the cellular mechanisms.

Most current definitions state that stress is the mental and physical response and adaptation by our bodies to the real or perceived changes and challenges in our lives. A stressor is any real or perceived physical, social, or psychological event or stimulus that causes our bodies to react or respond. [6] Stress may be best defined as a psychophysiological process, usually experienced as a negative emotional state. It is a product of the appraisal of a situation and the resulting coping ability available to the individual. Stressors, defined as events posing threat, are judged in the context of dispositional and environmental factors. [5](Tab-1)

Some investigators have used the terms 'eustress' and 'distress' to describe situations in which stressors do not cause harm or alter homeostasis, respectively. [5][7] Although occasional stress may not impair our health, chronic or repetitive stress can eventually weaken the body's immune system. [8][9] Whereas chronic stressors are deleterious to immune function, some investigators have suggested that very brief stressors, lasting less than 2 hours, might enhance some aspects of immune function, such as trafficking of cells from lymphoid organs to the peripheral blood and the skin. [10] However, the same short-term stressors also produce transitory changes in humans that would generally be seen as maladaptive: they reduce lymphocyte proliferation, increase pro-inflammatory cytokine production and impair the ability of the skin to repair abrasions. [11] Long-term activation of the stress-response system can disrupt almost all of the body's processes and increase the risk for numerous health problems. [12][13] [Fig-1]

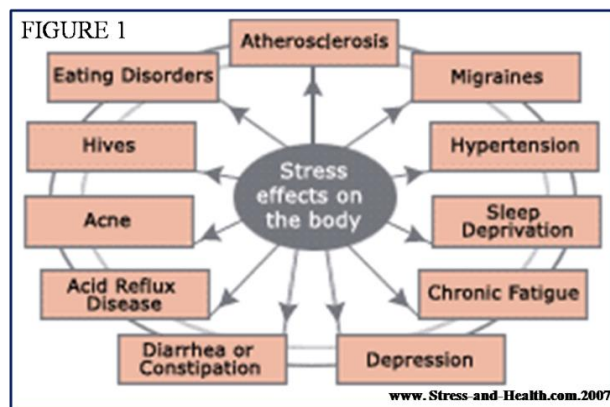
Stress may prematurely age the immune system and could enhance the risk of illness as well as age-related diseases [14][15] A weakened immune system increases our susceptibility to many illnesses, including the common cold and the flu, and may increase the risk of developing chronic diseases, including cancer. [16]

The human body contains a number of physiological systems that have been implicated in stress and disease. One of the most critical systems is the inflammatory component of the immune system. Inflammation is the "first line of defense" the immune system triggers when we experience an injury or illness, making it an important component of healing and containment of disease. This process is carried out by pro-inflammatory cytokines, which are proteins that serve as the main orchestrators of the inflammatory response.[17] There is good evidence that

**Table 1** Types of stressors

Physical	Cognitive	Chemical
Trauma/injury	Anxiety	Environmental toxins
Exercise/exhaustion	Depression	Diet
Pain	Anger	Medications
Infection	Major life events	Recreational drugs
Hyper-/hypothermia	Daily 'hassles'	Occupational exposures

*Stress effects on immunity and its application to clinical immunology; S.K. AGARWAL and G.D. MARSHALL JR; Clinical and Experimental Allergy, 2001, Volume 31, pages 25-31*

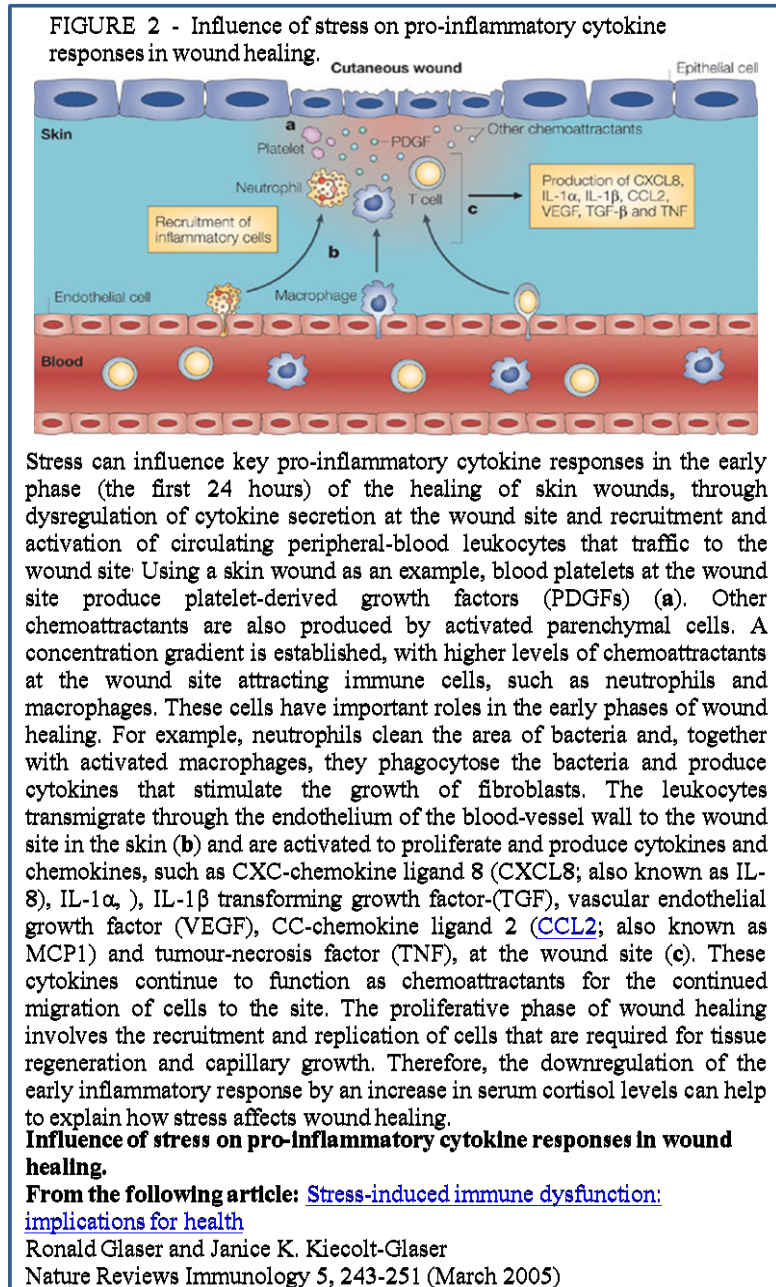


stress can induce immune dysregulation partly through the alterations in the production of proinflammatory cytokines. [18][Fig-2]

Inflammation is critical for wound healing and preventing the spread of infection. [17] Wound repair progresses through several overlapping stages and any delay or inhibition of any one of the stages can slow down the complete phase of the wound healing process. The immune system plays an important role, particularly in the early stages of the wound healing cascade, by the production of the important proinflammatory cytokines, such as IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, IL-2 and TNF- $\alpha$ . Stress can disrupt the production of proinflammatory cytokines and thus potentially affect wound healing. [18]

An extensive body of literature involving animal models and studies with human subjects has examined the relationship between stress-induced immune dysregulation and infectious disease, particularly with virus infections. [18] Stressors can increase susceptibility to infectious agents, influence the severity of infectious disease, diminish the strength of immune responses to vaccines, reactivate latent herpes viruses and slow wound healing. Moreover, stressful events and the distress that they evoke can also substantially increase the production of pro-inflammatory cytokines that are associated with a spectrum of age-related diseases. [10]

Stress is accelerating the aging process. The main cause of this acceleration of aging process is increased production of free oxygen radicals (reactive oxygen species ROS) and insufficient supply of antioxidants, free radicals scavengers. ROS present destructive influence to many cell structures, the influence is very complex and they can cause extreme damage of different cell structures, organelles, developing the chain reaction. The most sensitive to ROS damage are cell membranes and mitochondria. ROS have also positive role i.e. in immune reactions but negative influences prevalent. [2]



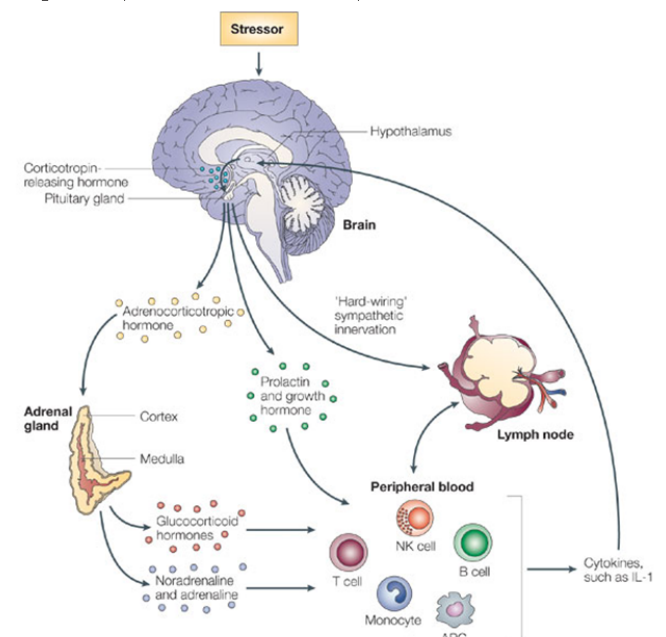
Importantly, inflammatory responses are regulated by the SNS and the HPA axis, which activate in response to stressors. [19][20] [Fig -3] An enlarging body of evidence suggests the presence of interactions between the immune system, the central nervous system (CNS) and the endocrine system, where these systems can be influenced by psychological and social factors. [21] Data from both human and animal studies show that the connections between the neuroendocrine system and immune system provide a finely tuned regulatory system required for health. Disturbances at any level of the stress response can lead to an imbalance of physiology of the body and can lead to enhanced-susceptibility to infection and inflammatory or autoimmune disease. Endocrine tissues have an integral part in the human response to stress.[3]

The body responds to stress by releasing stress hormones. These hormones make blood pressure, heart rate, and blood sugar levels go up. [21] Immune modulation by these hormones might proceed through two pathways: directly, through binding of the hormone to its cognate receptor at the surface of a cell; or indirectly — for example, by inducing dysregulation of the production of cytokines, such as interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 and tumour-necrosis factor (TNF). Cytokines such as IFN- $\gamma$  have many functions and affect different target cells. Therefore, there are secondary effects of many stress hormones on the immune response [22][23]. Moreover, many individuals working in the field of PNI are now focusing their efforts on immune system- to-brain communication and how the activation of inflammatory-cytokine networks might shape mood, cognition and behavior [24][25] Different types of stressors as well as durations of stress may elicit different neuroendocrine responses and immune alterations; however, these relationships have not been conclusively identified.[ 5][10]

### IN SUMMARY

As discussed above, extensive research has demonstrated a marked effect of psychological stress on immunity in humans. Additional prospective studies using clinically relevant outcome measures are necessary to further define the impact of psychological stress on immune-based diseases. Better definition of the mechanisms of the stress-associated

**FIGURE 3 - Stress-associated modulation of the hormone response by the central nervous system.**



Experiencing a stressful situation, as perceived by the brain, results in the stimulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and the sympathetic–adrenal–medullary (SAM) axis. The production of adrenocorticotropic hormone by the pituitary gland results in the production of glucocorticoid hormones. The SAM axis can be activated by stimulation of the adrenal medulla to produce the catecholamines adrenaline and noradrenaline, as well as by 'hard-wiring', through sympathetic-nervous-system innervation of lymphoid organs. Leukocytes have receptors for stress hormones that are produced by the pituitary and adrenal glands and can be modulated by the binding of these hormones to their respective receptors. In addition, noradrenaline produced at nerve endings can also modulate immune-cell function by binding its receptor at the surface of cells within lymphoid organs. These interactions are bidirectional in that cytokines produced by immune cells can modulate the activity of the hypothalamus. APC, antigen-presenting cell; IL-1, interleukin-1; NK, natural killer.

From the following article: [Stress-induced immune dysfunction: implications for health](#) Ronald Glaser and Janice K. Kiecolt-Glaser Nature Reviews Immunology 5, 243-251 (March 2005)



immune alterations, the specific nature of the stressors that adversely impact health, and the clinical course of stress mediated alterations in disease, will provide valuable insight for the development of pharmacological and/or behavioural interventions to prevent and/or treat the clinical sequelae of stress-associated immune dysregulation.

#### REFERENCES:

1. Types of Stress; <http://stress.about.com/od/stresshealth/a/stresshealth.htm>
2. STRESS:INFLUENCE ON HEALTH STATE AND IMPORTANCE OF STRESS MANAGEMENT; Michael Kučera; 2002
3. How stress influences the immune response; David A. Padgett and Ronald Glaser; TRENDS in Immunology Vol.24 No.8 August 2003;
4. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. Black, P. H. *Brain Behav. Immun.* 17, 350–364 (2003).
5. Stress effects on immunity and its application to clinical immunology; S.K. AGARWAL and G.D. MARSHALL JR; Clinical and Experimental Allergy, Volume 31, pages 25-31, 2001.
6. “Stress, Coping and Health Behavior,” K. Glanz, B. Rimer, and K. Viswanath (San Francisco: Jossey Bass, 2008), 210–236.2008
7. STRESS MANAGEMENT; <http://health.concordia.com>
8. Cognitive-experiential self-theory of personality. Epstein, S. Comprehensive Handbook of Psychology, Volume 5: Personality and Social Psychology ( pp. 159-184). (2003).
9. The Psychobiology of stress; Margaret Kemeny; 2003 American Psychological Society.
10. Stress-induced immune dysfunction:implications for health; Ronald Glaser and Janice K. Kiecolt-Glaser; NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY /VOLUME 5 | MARCH 2005
11. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. Altemus, M., Rao, B., Dhabhar, F. S., Ding, W. & Granstein, R. D.J. *Invest. Dermatol.* 117, 309–317 (2001).
12. Mayo Clinic Organization, 2011; <http://www.mayoclinic.com/health/stress/sr00001>
13. National Institute of Health. <http://www.nih.gov>(2011).
14. Biomarkers of psychological stress in health disparities research. Djuric, Z., Bird, C., Furumoto-Dawson, A., Rauscher, G., Ruffin, M., Stowe, R., Tucker, K., & Masi, C. *Open Biomark Journal*, January 1: 7-19. (2008).
15. Do US Black women experience stress-related accelerated biological aging?: a novel theory and first population-based test of Black-White differences in telomere length. Geronimus, A., Hicken, M., Pearson, J., Seashols, S., Brown, K., & Cruz, T. *Human Nature*, 21(1): 19-38. (2010).
16. Stress, Psychological Factors, and Health; <http://www.csun.edu>
17. Stress Damages Immune System and health; Ronald Glaser and Janice Kiecolt-Glaster; *Discovery medicine*, Volume 5; Number 26; P 165-169; 2005
18. A Social Neuroscience Perspective on Stress and Health; Keely A. Muscatell and Naomi I. Eisenberger; *Social and Personality Psychology Compass* 6/12: 890–904, 10.1111/j.1751-9004.2012.00467.x(2012)
19. The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. Bradley, M. M., Miccoli, L., Escrig, M. A., & Lang, P. J. *Psychophysiology*, 45, 602–607(2008).
20. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. - Nater, U. M., & Rohleder, N. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 486–496. (2009).
21. Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? Roger CM Ho, *MRCPPsych*, Li Fang Neo, Anna NC Chua, Alicia AC Cheak, Anselm Mak; *Annals Academy of Medicine*; Vol. 39 No. 3 March 2010;

22. Neuroendocrine regulation of immunity. Webster, J. I., Tonelli, L. & Sternberg, E. M. *Annu. Rev. Immunol.* 20, 125–163 (2002).
23. How stress influences the immune response Padgett, D. A. & Glaser, R.. *Trends Immunol.* 24, 444–448 (2003).
24. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon- $\alpha$  cancer therapy. Capuron, L., Ravaud, A., Miller, A. H. & Dantzer, R. *Brain Behav. Immun.* 18, 205–213 (2004).
25. Bi-directional immune–brain communication: implications for understanding stress, pain, and cognition. Maier, S. F. *Brain Behav. Immun.* 17, 69–85 (2003).

## СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ КРЫС В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Кочламазашвили Б. К.<sup>1</sup>, Гогиашвили Л. Н.<sup>2</sup>, Джандиери К. Н.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> ТГМУ, Тбилиси, Доктор медицинских наук, ассоциированный профессор  
<sup>2</sup> ТГМУ, Тбилиси, Доктор медицинских наук, полный профессор,  
<sup>3</sup> Государственный Университет им. Джавахишвили. Ассистент профессора (Грузия)  
E-mail: besik.kochla@gmail.com, l\_gogiashvili@yahoo.com

В настоящее время экспериментальная и клиническая медицина располагает многочисленными доказательствами участия иммунных механизмов в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с наличием разнообразных этиологических факторов, в том числе, инфекционной природы, которые сами могут индуцировать иммунопатологические (аутоиммунные) сдвиги, с образованием перекрёстнореагирующих аутоантител, вскрытие истинных механизмов патогенеза затруднено. Несмотря на повышенный интерес, до настоящей времени вопрос о роли аутоиммунных процессов в возникновении и развитии безмикробной патологии сердца окончательно не решён. Применяемая в настоящее время экспериментальная модель инфаркта миокарда путём перевязки коронарной артерии, с нашей точки зрения, не является наилучшей моделью для оценки безмикробных аутоиммунных механизмов повреждения сердца. Так как в этом случае определение роли аутоиммунных механизмов возможно лишь в динамике патологического процесса. Для выяснения истинных морфо-функциональных механизмов, ответственных за патогенез безмикробных, некоронарогенных повреждений миокарда, весьма интересным, на наш взгляд, является применение в качестве экспериментальной модели, безмикробных организмов – гнотобиотов, которые ещё не получали неадекватной «патогенной» информации и не имеющие опыта общения с ней, с целью дифференциации так называемых «чистых» морфологических изменений, от истинных аутоиммунных повреждений при моделировании аутоиммунной (некоронарогенной) патологии сердца. Для моделирования сердечной патологии широко используется кардиоцитотоксические экстракты с помощью которых удаётся воспроизвести безбактериальные поражение сердца – эндомиокардиты, миокардиодистрофии, кардиомиопатии и др. [3], что тесно связано с аутоиммунными механизмами.

Целью настоящей работы является изучение влияния антигенной нагрузки разной интенсивности на ультраструктурные особенности сердца крыс разного возраста.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 120 крысах породы Wistar обоих полов, которые согласно схеме периодизации развития белых крыс и человека [4] составили две возрастные группы: зрелые (8-12 мес.) и старые (первый период старости, 24-32 мес.) животные. Каждая возрастная группа была подразделена на 3 серии, соответственно интенсивности антигенной нагрузки (гнотобиоты), обычная (конвенциональные животные) и повышенная (моделирование экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатии (ЭАК)).

**I. Гнотобиоты** (по 15 особей в каждой возрастной группе) – животные были получены из лаборатории экспериментально-биологических моделей «Iffa-Gredo» (Лион, Франция). Питание, уход и микробиологический контроль гнотобиотов осуществлялся в полном соответствии со всеми технологическими требованиями гнотобиологии 5,10, исключающей возможность их случайной контаминации (загрязнения непатогенной микрофлорой). Гнотобиоты отличаются от обычных, конвенциональных животных не только отсутствием микрофлоры, но и характерными морфо-функциональными особенностями 6,7,10,11,13.

**II. Обычные, конвенциональные животные** (по 15 особей в каждой возрастной группе), которые содержались в стандартных условиях микробного окружения вивария.

**III. Обычные крысы, с экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатией (ЭАК)** (по 15 особей в каждой возрастной группе) – т.е. которые находились под воздействием антигенной нагрузки высокой интенсивности. ЭАК вызывали 10-кратной иммунизацией антигенами водно-солевого экстракта (концентрация белка – 20 мг.мл по Лоури) гомологического сердца в равной смеси с польным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в количестве 0,2 мл на инъекцию раз в неделю. В качестве контроля для 3-ей серии использовались животные (по 15 особей в каждой возрастной группе) с введением 0,2 мл только ПАФ по аналогичной схеме.

Животные забивались спустя 3 недели после последней инъекции путём тотального обескровливания через стеклянный капилляр, вставленный в ретроорбитальный венозный синус, под эфирным наркозом.

Для электронномикроскопического исследования кусочки сердца фиксировали в 2,6% растворе глутаральдегида, с последующей дофиксацией в 1% растворе тетраоксида осмия и заливкой в аралдит. Срезы, изготовленные на ультрамикротоме фирмы «LKB-8800» изучали в электронных микроскопах «JEM-100с» и «Tesla-500». Весь цифровой материал подвергался статистической обработке, с использованием параметрического критерия вероятности Стьюдента [2].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Электронномикроскопическое исследование сердца зрелых и старых крыс в зависимости от интенсивности антигенной нагрузки, показало, что как у гнотобионтов, так и у животных, находящихся под воздействием антигенной нагрузки высокой интенсивности (ЭАК), ультраструктура сердца отличается от наблюдаемой у обычных, конценциальных животных, причём отличия эти с возрастом усугубляются.

Ультраструктурный анализ сердца зрелых гнотобионтов выявил следующую картину. Ядро мышечных клеток большое, овальное. Агрегированный хроматин расположен по периферии ядра и вокруг ядрышек. В просветлённой саркоплазме много свободных рибосом и полисом. Пластинчатый комплекс Гольджи недостаточно развит. Цистерны саркоплазматического ретикулума незначительно расширены. Митохондрии с электронноплотным матриксом с трудно различимыми кристами. Миофибриллы представлены в виде узких полосок, они не заполняют саркоплазму, в ряде случаев имеют длину лишь в несколько саркомеров. Количественный анализ показал статистически достоверное меньшее количество митохондрий и крист в них, по сравнению с конвенциональными животными. Отношение митохондрии /миофибриллы сдвинуто в сторону первых.

Все перечисленное даёт право предположить, что мышечная ткань сердца гнотобионтов менее зрелая и развита в меньшей степени, чем у обычных животных. Полученные нами экспериментальные данные согласуются с данными Wostmann [13], отмечающим ослабление сердечной деятельности и основного обмена у безмикробных крыс, по сравнению с обычными. Из литературных источников известно, что в толстом кишечнике гнотобионтов обнаружены биоактивные вещества, снижающие тонус мышечной оболочки кишечника. Выяснено, что эти вещества инактивируются под влиянием кишечной микрофлоры. В результате этого, в слепой кишке обычных крыс содержание биоаминов в несколько десятков раз снижено по сравнению с гнотобионтами [8,9,12,13]. Мы позволяем себе предположить, что биоактивные амины уменьшают и мышечную активность миокарда гнотобионтов, это подтверждается выявленной нами незрелостью морфологического субстрата этой активности.

Наряду с отличиями, наблюдаемыми в кардиомиоцитах гнотобионтов, таковые наблюдались и в сосудах микроциркуляции сердца, в частности, в стенах микрососудов, увеличение их просвета и большое количества агрегированных форменных элементов крови, заполняющих просвет капилляров и по-видимому, замедляющих ток крови (рис.1).



Рис.1. Электроннограмма X 8.800.

Все это подтверждается другими исследователями 6,9, наблюдавшими у большинства безмикробных животных уменьшение общего объема крови наряду с небольшим, но статистически достоверным увеличением ее концентрации. Эти же авторы отмечают уменьшением минутного объема сердца у гнотобионтов, по сравнению с конвенциональными на 25%.

У животных, находящихся под влиянием антигенной нагрузки высокой интенсивности ЭАК (III серия), выявлялись резкие нарушения ультраструктурных особенностей сердца, наиболее выраженные у старых животных, особенно в системе сосудов. На фоне истонченных эндотелиальных клеток, изредка встречаются резко отечные эндотелиальные клетки, в которых отчетливо видны деструктивно измененные внутриклеточные органеллы: митохондрии, с просветленным и с малым количеством фрагментированных крист, нередко представлены большими вакуолями (рис.2).

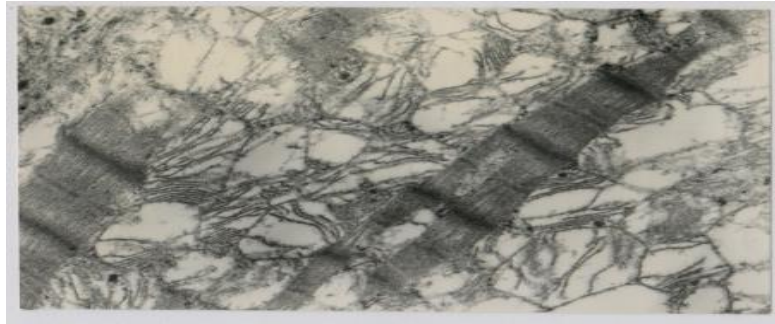


Рис.2. Электроннограмма X 22.000.

Пространство между капиллярами и кардиомиоцитами расширено. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов в сочетании с изменениями сосудистой стенки значительно затрудняет кровоток, нередко приводя к полной окклюзии микрососудов, что способствует развитию ишемическо-дистрофических изменений в и сердце. Сосудистый отек и гипоксия стимулируют фибриллогенез коллагена, эластина, а также веществ, аналогичных тем, которые входят в состав базальной мембраны, что подтверждается наблюдаемыми нами сплетениями коллагеновых волокон в интерстициальном пространстве (рис.3.).

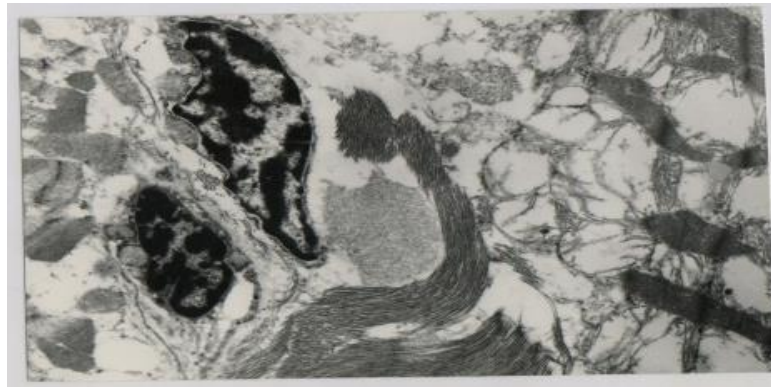


Рис.3 Электроннограмма X 13.200.



Рис.4. Электроннограмма X 22.000.

Вследствие поражения гистогематического барьера и мембранопоражающего действия гомологичного антигена в миокарде как зрелых, так и старых животных III серии опытов нарастает гетерогенность изменений, более резко выраженная у старых особей: часть мышечных волокон атрофируется и замещается соединительной тканью, часть гипертрофируется. Наблюдается атрофия миофибрилярного аппарата с гиперплазией митохондрий. Прослеживается гетерогенность изменений митохондрий: нередко мозаичность поражения митохондрий наблюдается в пределах одного кардиомиоцита. Гетерогенность ультраструктуры сократительного аппарата выражалась в чередовании нормальных, пересокращенных и полностью расслабленных саркомеров, дислокацией миофибрилл и z-пластинок (рис. 4.). сильно изменены и элементы саркоплазматического ретикулума, отмечалась диспозиция Т-системы, в некоторых клетках наблюдались

резко вытянутые каналцы саркоплазматического ретикулума. Всё это может косвенно свидетельствовать о нарушениях обмена кальция в миокарде гнотобионтов. Количественный анализ показал статистически достоверное уменьшение количества митохондрий, относительных площадей митохондрий и миофибрилл, как у зрелых, так у старых животных, подвергнутых антигенной нагрузке высокой интенсивности (ЭАК). Отношение митохондрии/миофибриллы имеет тенденцию быть сдвинутым в сторону миофибрилл. Всё это можно рассматривать как морфологическую основу снижения сократительной функции сердца и развития сердечной недостаточности на фоне ЭАК, более резко выражённую у старых животных. Очевидно, что угнетение образования энергии со снижением мощности кальций-транспортной системы саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является непосредственным механизмом нарушения биомеханики сердца и по современным представлением может служить субцеллюлярной основой кардиомиопатического поражения.

**Закключение.** Проведенные исследования показали, что ультраструктурная характеристика сердца в значительной степени зависит от микробного статуса и возрастного фактора. У зрелых крыс ультраструктура сердца в большей степени зависит от уровня антигенной нагрузки, чем у старых крыс. У старых животных во всех сериях эксперимента изменения имели одинаковую направленность, хотя следует отметить, что какой-либо чёткой зависимости между степенью повреждения и интенсивностью антигенной нагрузки не было отмечено.

Из сказанного напрашивается вывод, что возрастные изменения зависят не только от микробного статуса организма, сколько от генетической запрограммированных особенностей внутренних регуляторных механизмов, действующих во время онтогенеза [11]. Следовательно, контроль за продукцией аутоантител, стимулированных перекрёстно-реагирующим антигеном осуществляется, видимо, иначе, чем контроль спонтанного возрастного увеличения антител. Имеющего место на практике. Поэтому полученные данные могут быть применены для идентификации старческих изменений, что дает возможность дифференцировать возрастные и патологические изменения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. კოკლამაზაშვილი ბ. გნოტობიონტების იმუნოკომპეტენტური ორგანოების მორფოლოგიური თავისებურებანი პოსტნატალურ ონტოგენეზში. დის. მედ. ვტც. დჯქტ. - თბილისი, 2003, 270 გვ.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М., 1990. – 387 с.
3. Антоненко В.Т. Патологическая физиология иммунных повреждений сердцаю – Киев: Наукова Думка, 1979б 264 с.
4. Махынко В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития постнатальной жизни белых крыс. // молекулярные и физические механизмы возрастного развития. – Киев: Наукова Думка, 1975. – с. 308-326.
5. Подопригора Г. И., Кафарская Л.И., Баинов Н.А. – Гнотобиология в медико-биологических исследованиях – Вестник РАМН, 2012, №5, 63-70
6. Чахава О.В. Гнотобиология. – М.: Медицина 1972, 200 с
7. Чахава О.В., Горская Е. М., Рубан С. З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. – М.: Медицина, 1982, 160 с
8. Collinder E., Cardona M.E., Kozakova H. at all., Biochemikal intestinal parameters in pigs reared outdoors and indoors, and in germ-free pigs. J Vet. Med., S.A. 2002, 49; 203-209 pp.
9. Gordon H.A. Is The Germ-free animal normal? A Review of it's Anomalies in Youngand Old Age. In: The Germ-free Animal in Research. Ed.by M.E. Coates. London 1968, p127.
10. Thomas Luckey – Germfree life and Gnotobiology, 2012. 526 page
11. Svendsen P., Hau J. Handbook of laboratory animal science. Vol. II: animal Models. – CRC Press, inc., Boca Ration, FL, 1994, 224p.
12. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R, Hudkovich T, at all Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Immunol. Lett. 2004, 93:97 – 108 pp.
13. Tlaskalova-Hogenova H., Tuchkova L., Lodinova-Zadnikova R. at all. Mucosal Immunity: It's role in defense and allergy. Int. Arch. Allergy Immunol. 128: 77-89, 2002;
14. Wostmann B.S. Germfree and gnotbiotic animal models: Background and applications. – CRC Press, inc., Boca Ration, FL, 1996, 208 pp.

## **SUBMICROSCOPIC FEATURES AT DIFFERENT LEVELS OF ANTIGENIC LOAD OF RATS DURING AGING**

### **ABSTRACT**

The aim of the research was to investigate ultramicroscopic peculiarities of heart at following levels of antigen loading using adult and old aged gnotobiot rats, conventional rats and rats, with experimental autoimmune cardiomyopathy.

The results of investigations showed that the ultrastructural characteristics of heart greatly depend on microbiological status and age of experimental animals. The ultrastructure of heart mostly depends on the level of intensity of antigen loading in adult rats, than at old aged ones. In all experimental groups of old rats' the sub cellular differences had the same directions. Although, must be mentioned that there was not registered a significant correlations difference between the level of heart damage and intensity of antigen loading.

According from this age-related changes depend not only on microbiological status of organisms, but on genetically determined peculiarities of internal regulative processes takeing place during the ontogenesis.

Consequently, the control of autoantibody production, stimulated by over crossed antigens is realized, probably, by another way, than the control of age-related increasing of autoantibody synthesis, existing in practice.

Thus, the received results may be used to identify age-related changes, which give us the possibilities for the differentiation of ageing and pathological peculiarities.

**Key words:** Gnotobiont – rats, autoimmune cardiomyopathy, heart, ultrastructure, ageing.

## **kuriozini medicinaSi**

ქ. ნანობაშვილი<sup>1</sup>

<sup>1</sup>თსა, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი (საქართველო)

ელ-ფოსტა: [Shirshaar@gmail.com](mailto:Shirshaar@gmail.com)

### **Kuriozin in Medicine**

K. Nanobashvili

TMA, Doctor of medicine, Associate Professor. (Georgia)

e-mail: [Shirshaar@gmail.com](mailto:Shirshaar@gmail.com)

#### **RESUME**

Below in work is shown the usage of Kuriozin (Liquid) in several spheres of practical medicine: Gastroenterology, Gynecology, Neonatology, Dermatology, Surgery. Also in Maxillo-facial surgery. First time is shown medicament's usage in complex treatment of parodontal diseases.

კუროზინი წარმოადგენს ს/ს “გედონ რისტერის” მედიკამენტს. მისი აქტიური ნივთიერებაა ჰიალურონის მჟავისა და თუთიის ასოციატი (10 მლ პრეპარატი შეიცავს 20,5 მგ თუთიის ჰიალურონატს, დამხმარე ნივთიერებებია სორბატი, სორბიტი). პრეპარატი გამოიყენება შინა ხსნარისა და უკვლეს სახით.

კუროზინის ხსნარი წებოვანი, გამჭვირვალე სითხეა, რომელიც ფიზიოლოგიური ოსმოსურობისაა და მისი pH=5-6. ძირითადი შემადგენელი კომპონენტებია ჰიალურონის მჟავა და თუთი.

**ჩვენებები:** ცუდად, დუნედ შესორცხადი, ინფიცირებული ჭრილობების, წვივის წყლულების, ნაწილების მკურნალობა კომპლექსური თერაპიის ჩარჩოებში; აგრეთვე – ჭრილობის ნორმალურად შესორცხვის დაჩქარება.

**უკუჩვენებები:** პრეპარატის რომელიმე კომპონენტისადმი აუტანლობა.

**გამოყენება:** ჭრილობის ზედაპირის წინასწარ 3%-ანი წყალბადის ზეჟანგის ან ფიზიოლოგიური ხსნარით წინასწარი დამუშავების შემდეგ, ხსნარს წვეთ-წვეთობის ათავსებენ ჭრილობის ზედაპირზე ისე, რომ უზრუნველყოფილი იქნას მისი თანაბარზომიერი გადანაწილება; ანდა მარლის ნაჭერზე, რომელიც დღეში 1-2-ჯერ გამოიცვლება.

**გვერდითი მოვლენები:** იშვიათად, მკურნალობის დასაწყისში შეიძლება აღინიშნებოდეს სუსტი წვის შეგრძნება, რომელიც თავისთავად გაივლის მკურნალობის გახანგრძლივებისას.

**სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოყენება:** არ აღინიშნება ანტაგონიზმი.

**შენახვის წესები:** ოთახის ტემპერატურაზე (15-30°C). ფლაკონის გახსნის შემდეგ პრეპარატის გამოყენება დასაშვებია 4 კვირის განმავლობაში.

**უპირატესობანი:** შეიცავს ბუნებრივად მოქმედ ნივთიერებებს, აჩქარებს ჭრილობის ფიზიოლოგიურად შესორცხვას, ხელს უწყობს ჭრილობის დაინფიცირების პროფილაქტიკას, არ ახდენს მავნე გავლენას ჭრილობის გარშემო არსებულ ქსოვილებზე. ამცირებს ტკივილებს დაზიანების უბანში, ამცირებს დაზიანების უბნიდან ექსუდატის რაოდენობას, ხელს უშლის შესახვევი მასალის ჭრილობაზე მიკვრას ისე, რომ არ აფერხებს რეგენერაციის პროცესს, უზრუნველყოფს კოსმეტიკური ნაწიბურის წარმოქმნას, შესაძლებელია იმ პაციენტებში გამოყენება, რომლებიც სენსიბილიზირებულნი არიან სხვა მედიკამენტებისადმი, მისი ღირებულება ხელმისაწვდომია.

პრეპარატ კუროზინის ერთ-ერთი ძირითადი შემადგენელი კომპონენტი – ჰიალურონის მჟავა წარმოადგენს დისაქარიდების (N-აცეტილ-D-გლუკოზამინისა და D-გლუკორონმჟავის) ჰომოპოლიმერს, რომლებიც ერთმანეთთან ბეტა-(1-3) კავშირებითაა დაკავშირებული.



მისი მოლეკულური მასა მერყეობს 10 000-დან რამდენიმე მილიონამდე. უნდა აღინიშნოს, რომ ჰიალურონმჟავის ხარისხი ისახლვრება მისი მოლეკულური მასით. რაც უფრო გრძელია მოლეკულური ჯაჭვი, მით უფრო მეტია ხსნარის წებოვნება მცირე კონცენტრაციის პირობებშიც კი, მით უფრო სტაბილურია პოლიმერული ჯაჭვი [1].

ჰიალურონმჟავა ორგანიზმში, ავსებს რა უჯრედშორის სივრცეებს, ფიბრინთან ურთიერთქმედებისას ავალბებს დისპერსიულ მატრიქსს [2]; ეს უკანასკნელი კი ქმნის არსებს წყალში ხსნადი მოლეკულების სელექტიური – არჩევითი დიფუზიისათვის. მატრიქსზე არსებული ჰიდროფობური უბნები ხელს უწყობს ჰიდროფობური ტიპის ცილებისა და უჯრედული მემბრანების ურთიერთქმედებას. ასტიმულირებს გრანულოციტების, მაკროფაგების, ფიბრობლასტების მიგრაციასა და აქტივაციას; ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციას და ანგიოგენეზს [3].

თუთია ადამიანის ორგანიზმში გვხვდება 70-ზე მეტი ფერმენტის შემადგენლობაში, რომლებიც უშუალოდ ჭრილობის შეხორცების პროცესსა და ცილის სინთეზში, კერძოდ – კოლაგენის სინთეზში მონაწილეებს, რაც აჩქარებს კიდევ ჭრილობის შეხორცებას.

თუთია აუცილებელია ორგანიზმში შემავრთებელი ქსოვილის სინთეზისათვის. მისი შემცველი ფერმენტები მონაწილეობს რნმ-სა და დნმ-ს სინთეზში, ამიტომაც მისი დეფიციტისას შესაძლებელია შენეღდეს ზრდისა და უჯრედთა დაყოფის პროცესები[4].

ჰიალურონის მჟავის პატარა მოლეკულები, რომლებიც წარმოიქმნება დისპერსიული მატრიქსის (ჰიალურონის მჟავა – ფიბრინი) დაშლის შემდეგ, ხელს უწყობს ანგიოგენეზის აქტივაციას.

XX ს-ის 90-ან წწ-ში ყურადღება მიექცა ფაქტს, რომ მუცლადყოფნის პერიოდში რეგენერაცია სრულიად განსხვავებულად მიმდინარებს, ორსულობის II და III ტრიმესტრში ნაჯტოფზე ქირურგიული ჩარევისას არ აღინიშნება ნაწიბურების გაჩენა [5].

ამ პერიოდისათვის ადამიანის კანი უსახდერო უნარს ფლობს, რომელიც უკვალოდ ქრება III ტრიმესტრიდან. კვლევის შემდეგად ამნიოტურ სითხეში აღმოაჩინეს ჰიალურონმჟავის დიდი რაოდენობა [6].

შემდგომი დაკვირვებებისას აღინიშნა, რომ მუცლადყოფნის პერიოდში ნაყოფზე ქირურგიული ჩარევისას ჭრილობის სითხეში ჰიალურონმჟავის სტაბილურად მაღალი კონცენტრაცია ნარჩუნდება 3 კვირის განმავლობაში, რითაც იქმნება პირობები ფიბრობლასტებისა და სხვა უჯრედული ელემენტების გადაადგილებისათვის.

მოზრდილებში კი ჰიალურონმჟავის მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნება ჭრილობის წარმოქმნიდან მხოლოდ სამი დღის განმავლობაში, რომელიც შემდგომი 3-4 დღის განმავლობაში თითქმის ნულს უტოლდება.

ჭრილობის შეხორცებისას ჰიალურონმჟავის (ჰმ) მნიშვნელობა აიხსნება მისი მოქმედების მექანიზმით, კერძოდ – ჭრილობის ზედაპირზე ლიმფოციტების ადჰეზიითა და ანთებითი მოვლენების შემცირებით [7].

პრეპარატი კუროზინი, შემადგენელი კომპონენტების უნიკალურობის გამო, ფლობს მთელ რიგ უპირატესობებს სხვა მედიკამენტებთან შედარებით: ჰმ-სა და თუთიის მოქმედების გავლენით, ფაგოციტოზის გაძლიერების საშუალებით, მიმდინარეობს ჭრილობის უფრო სწრაფი გაწმენდა ნეკროზული ელემენტებისაგან; მაკროფაგების აქტივაციის გაძლიერების შემდეგად იზრდება ტროფიკული ფაქტორი, რომელიც ქემოტაქსისის დახმარებით იზიდავს ფიბრობლასტებსა და ენდოთელურ უჯრედებს დაზიანების უბანში; მიმდინარეობს დიდი რაოდენობით უჯრედების აქტივაცია, ხდება მათი მობილიზაცია; უჯრედები ჭრილობის მიდამოში მიგრირდებიან შედარებით უფრო შორი მანძილიდან, ანუ აქტივირდება მათი გადაადგილების უნარი; ყალიბდება ფიბრობლასტების დიდი რაოდენობა, რომლებიც უფრო დიდია მოცულობაში და გააჩნია უფრო მეტი რაოდენობით მორჩები – ანუ ძლიერდება პროლიფერაციული პროცესები; ახალი კაპილარების წარმოქმნის პროცესი ძლიერდება – უმჯობესდება ადგილობრივი ცირკულაცია და ჟანგბადით მომარაგება; სწრაფად ყალიბდება მფარავი ეპითელური შრე – რასაც განაპირობებს ეპითელიუმქვეშა ჰიალურონატი გაჯერებული მატრიქსი. მიმდინარეობს კოლაგენის უფრო ინტენსიური და ადრეული ჩართვა; ანტიმიკრობული მოქმედებით გამოირჩევა ნივთიერებები, რომელთაც აღნიშნული ზემოქმედება ახასიათებთ მთელ რიგ მიკროორგანიზმებზე. ამასთანავე მცირდება ინფიცირების

საშიშროებაც, რომელიც როგორც წესი, ამუხრუწებს შესორცების პროცესებს [8]. ბუნებრივად მოქმედ ნივთიერებებს შორის ხაზგასმით გამოირჩევა ორგანოტროპული მოქმედების ნივთიერებები. მათი უნიკალურობა იმაში მდგომარეობს, რომ თავისი სტრუქტურით მსგავსია ორგანიზმის იმ მარკოლეკულებისა, რომელიც ფიზიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება [9].

პრეპარატის ორგანოტროპული მოქმედების გამო, მას შემდეგ, რაც ს/ს “გედონ რისტერის” მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგად შემუშავებული იქნა პრეპარატი კურიოზინი, იგი გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა დარგებში. თუმცა, თავდაპირველად, მედიკამენტი ჟელეს სახით შეიქმნა კოსმეტოლოგიური მიზნებისათვის. კურიოზინის ჟელე ამჟამადაც შეუცვლელია სხვადასხვა ეტიოლოგიის დაავადებების, ძირითადად კი საყმაწვილო “ფერისმჯამელების” (აკნეს) სამკურნალოდ [10].

ჩვეულებრივი ფერისმჯამელები (*Acne vulgaris*) წარმოადგენს კანის გავრცელებულ დაავადებას [11], რომელიც ხასიათდება სხვადასხვა პათოლოგიური ელემენტების (კომედონი, პაპულა, პუსტულა, კისტა და სხვ.) წარმონაქმნით და ხშირად თან ახლავს უხეში ნაწიბურებისა და მეორადი პიგმენტური ლაქების გაჩენა. დაავადების პათოგენეზში წამყვანი როლი ენიჭება მემკვიდრეობას, დისჰორმონალურ ცვლილებებს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებებს [12]. ამავე დროს, პათოლოგიურ პროცესში ერთვება ცხიმოვან-ფოლიკულური აპარატი, რაც გამოიხატება ცხიმის ჯირკვლების გაძლიერებულ სეკრეციაში და ფოლიკულური ჰიპერკერატოზით. შემდეგ სადინრებში მიმდინარეობს *Propionbacterium acne*-ს კოლონიზაცია და ყალიბდება ინფექციური პროცესი [13].

ავტორების მიერ, აღნიშნული დაავადების კომპლექსური მკურნალობისას, გამოყენებული იქნა კურიოზინის ჟელე (ანტიბიოტიკები - სისტემურად, ადგილობრივად – კურიოზინი). შედეგად – ჰმ-ის მიერ, აღინიშნა იმ ფერმენტთა აქტივობის დათრგუნვა, რომელთა მეშვეობითაც ხდება ცხიმის ჯირკვლების სეკრეტის დაშლა; პრეპარატის მოქმედების შედეგად გააქტიურდა კანის უჯრედთა მიტოზური პროცესები, აღინიშნა ტროფიკის გამაუმჯობესებელი და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება [14].

კურიოზინის გამოყენება ავტორთა სხვა ნაწილის აზრით, რეკომენდებულია თუთიის ენდოგენური ნაკლებობისას სეპორეასა და ჩვეულებრივი “ფერისმჯამელების” მკურნალობისას. კურიოზინის ეფექტურობა შესწავლილი იქნა, როგორც კოსმეტოდერმატოლოგიური კაბინეტის, ისე – საშინაო პირობებში [13].

ბავშვთა ასაკში ატოპიური დერმატიტის მკურნალობისას განსაკუთრებული ეფექტურობით გამოირჩევა თუთიის ჰიალურონატი (თჰ). მედიკამენტის დადებითი თვისებებდან აღსანიშნავია ანთების საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული, გაგოციტოზის გამააქტივებელი თვისებების კომბინაცია; კანის ზრდისა და რეგენერაციული პოტენციის (კერატინოციტების პროლიფერაცია, მიგრაცია და მომწიფება) მატება; კოლაგენის პროდუქციისა და ანგიოგენეზის სტიმულაცია; ახალი კაპილარების წარმოქმნის პროცესის გააქტივება [15].

ჰმ-სა და თუთიის ასოციატის გამოხატული რეგენერაციის უნარის გამო [16] განსაკუთრებული წარმატებულობით იქნა გამოყენებული აღნიშნული პრეპარატი ქრონიკული ვენოზური უკმარისობისას განვითარებულ ტროფიკულ წყლულთა სამკურნალოდ [17].

ტროფიკული წყლულების მკურნალობისას ავტორთა მიერ გამოყენებული იქნა კურიოზინის ხსნარი და შედარებით ანალიზი იქნა ჩატარებული ანალოგიური დიაგნოზის მქონე პაციენტთა მკურნალობისას ქაცვის ზეთის გამოყენებით. შედეგების განხილვისას აღინიშნა წყლულის სრული შესორცება პაციენტთა 41%-ში – კურიოზინის გამოყენებისას და მხოლოდ 13%-ში – ქაცვის ზეთით მკურნალობისას. დანარჩენ შემთხვევებში აღინიშნა წყლულის ზედაპირის შემცირება 50%-ით და 20%-ით. პრეპარატის სასრებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ კურიოზინით მკურნალობისას პაციენტთა 77% აღნიშნავდა ტკივილის ინტენსივობის შემცირებას [18].

თჰ-ის რეგენერაციის ხელშეწყობით თვისებების გამო კურიოზინი განსაკუთრებული ეფექტურობით იქნა გამოყენებული ნეონატალოგიურ პრაქტიკაში [19].

პოსტოპერაციული ჭრილობების შეხორცების დაჩქარების მიზნით, კურიოზინი უშუალოდ თავსდება ჭრილობაზე ნაკერების დადებისთანავე. აღინიშნა სწრაფი შეხორცება კოსმეტიკრი ნაწიბურით. [20].

ქირურგიაში, ლახერული ოპერაციების შემდეგ განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ეპითელიზაციის დამაჩქარებელი საშუალებების დანიშვნას. კურიოზინის გამოყენების ფონზე რეგენერაციული პროცესების დასრულება აღინიშნა მე-8-10 დღეს, მაშინ, როდესაც ტრადიციული ანთების საწინააღმდეგო თერაპიის ჩატარების შემდეგ ანალოგიური შედეგები მიიღწევა მხოლოდ მე-3-4 კვირას. პრეპარატის გამოყენებისთანავე ადგილი ჰქონდა ტკივილის ინტენსივობის შემცირებას [21].

მედიკამენტი გამოყენებული იქნა დერმატოპლასტიური ოპერაციებისას [22] კლინიკური კვლევის საფუძველზე გამოვლინდა კურიოზინის დადებითი გავლენა ტრანსპლანტანტების შეხორცებაზე, რეკონსტრუქციულ-ადღვანითი ოპერაციების ახლო და შორეულ შედეგებზე [23].

ოტორინოლარინგოლოგიაში პრეპარატის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვის მცდელობისას ის გამოიყენეს შუა ყურის ქრონიკული ჩირქოვანი ოტიტის ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში. კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ თჰ ქმნის ფიზიოლოგიურ პირობებს იმ უჯრედთა აქტივაციის, მიგრაციისა და დაყოფისათვის, რომლებიც მონაწილეობს ქსოვილთა რეგენერაციაში [24].

განსაკუთრებულ პრობლემას გასტროენტეროლოგიის პრაქტიკაში წარმოადგენს ხერვლარხების მკურნალობა. განსახდერული პირობების დაუცველობის გამო ისინი ხშირად შეიძლება გართულდეს მუცლის ფასციის წინა კედლის ფლეგმონით, ნაწლავის ნეკროზით, პერიტონიტით. ავტორთა მიერ ასეთი ეტიოლოგიის ხერვლარხების მკურნალობაში გამოყენებული იქნა კურიოზინის ხსნარი, რამაც განაპირობა ხერვლარხების დროული დახურვა კოსმეტიკური ნაწიბურის წარმოქმნით [25].

კურიოზინი განსაკუთრებული პოლულარობით სარგებლობს ჭრილობების შეხორცებისას ნაწიბურებისა და ხერვლარხების მკურნალობისას, ანგიოლოგიაში, კომბუსტოლოგიაში, მეან-გინეკოლოგიაში, გასტროენტეროლოგიაში, ართროლოგიაში, ენდოკრინოლოგიაში [26].

სტომატოლოგიაში, კერძოდ – ქირურგიულ სტომატოლოგიაში შესწავლილი იქნა თჰ-ის ეფექტურობა. გენერალიზებული პაროდონტიტის მქონე პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობისას, გართულებების დავიდან აცილების მიზნით, გამოიყენეს პრეპარატი კურიოზინი. შემოთავაზებული მეთოდის ეფექტურობა შესწავლილი იქნა ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტით.

კვლევა ჩატარდა 4-5 თვის ასაკის 20 ბოცვერზე, რომელთა წონა არ აღემატებოდა 1,65-2,7 კგ-ს. კურიოზინის გავლენით, გრანულოციტებისა და მაკროფაგების ფაგოციტური უნარის, ფიბრობლასტების პროლიფერაციისა და ანგიოგენეზის სტიმულაციის საშუალებით შესაძლებელი გახდა გრანულაციური ქსოვილის სწრაფი ზრდა და ჭრილობის ზედაპირის სწრაფი ეპითელიზაცია. ანუ უფრო ადრე და სწრაფად მიმდინარეობდა პროლიფერაციის ფაზა დარღვეული ტროფიკის პირობებშიც კი.

ექსპერიმენტის შედეგად დამტკიცდა კურიოზინის გამოყენების მიზანშეწონილობა იმ ავადმყოფთა მკურნალობისას, რომელთაც აღენიშნებოდათ პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ოპერაციული ტრავმა [27].

ავტორთა მიერ აგრეთვე მოწოდებულია მონაცემები, რომელიც ადასტურებს პრეპარატ კურიოზინის გამოყენების შესაძლებლობას ქსოვილთა რეგენერაციის მიზნით ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის მკურნალობისას [28].

ქირურგიული სტომატოლოგიის პრაქტიკაში აღნიშნული მედიკამენტი ეფექტურად იქნა გამოყენებული ალვეოლიტების მკურნალობისას. აღინიშნა მედიკამენტის გამოხატული ტკივილგამაყუჩებელი და ეპითელიზაციის დამაჩქარებელი მოქმედება [29].

კურიოზინი ასევე გამოყენებული იქნა პაროდონტოლოგიაში კომპლექსური თერაპიის ფარგლებში [30]. შედეგები შესწავლილი იქნა კბილ-ღრძილოვანი ღარიდან აღებული სითხისა და პაროდონტული ჯიბეების შიგთავსის ციტოლოგიური მასალის შესწავლით. 18-თვიანი კლინიკური კვლევისას მკურნალობა

ჩაუტარდა სხვადასხვა დიაგნოსის მქონე პაციენტებს (წყლულოვან-ნეკროზული გინგივიტის, მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი).

წყლულოვან-ნეკროზული გინგივიტისას ციტოგრამებით დადასტურდა მწვავე ანთების არსებობა, რაც გამოიხატა მკვეთრი ლეიკოციტური ინფილტრაციით. მსედველობის ველში უპირატესად აღინიშნებოდა სვემენტბირთვიანი ლეიკოციტები და ეოზინოფილები. იშვიათად იყო ერთეული ლიმფოციტური და პლაზმური უჯრედები. ასევე აღინიშნებოდა პოხიერი უჯრედების არსებობა – დეგრანულაციის სტადიაში.

კუროზინის გამოყენების შემდეგ 18-თვიანი კვლევის შედეგად ციტოგრამებში აღარ აღინიშნებოდა თავდაპირველ ციტოგრამებში გამოვლენილი ანტებით-დესტრუქციული ტიპის რეაქციები. მსედველობის ველში ლიმფოციტებისა და ნეიტროფილური ლეიკოციტების რაოდენობამ მნიშვნელოვნად იკლო. ციტოლოგიურ პრეპარატებში ერთეული შედეგილი ბაქტერიული სტრუქტურები მიუთითებდა მხოლოდ მათ მუდმივ არსებობაზე პირის ღრუში. ციტოლოგიური კვლევების შედეგად დადგენილი იქნა, რომ ჩატარებული ადგილობრივი მკურნალობის შედეგად შეუცვლელი უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა. აღნიშნული ფაქტი შეიძლება მოწმობდეს ანთებითი პროცესის კუპირებასა და პაროდონტის ქსოვილთა რეგენერაციის ინდუქციაზე.

მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის მქონე პაციენტთა უმრავლესობაში აღინიშნებოდა პირის ღრუს დაბალი ჰიგიენური მდგომარეობა, რაც ნაცხ-ანაბეჭდებში აისახებოდა პრეციპიტაციისა და ბაქტერიული კონტამინირების მაღალი შემცველობით, როგორც უჯრედშორის სივრცეებში, ისე – უჯრედული სტრუქტურების ინტრაციტოპლაზმურ კომპონენტებში. პრეპარატთა უმრავლესობაში უხვი ნადებები განისაზღვრებოდა შავი ამორფული სხეულაკებით, რომლებიც ერთად აყალიბებდნენ მუქი შეფერილობის მასას. პაროდონტის დაზიანების მაღალი ხარისხი ხასიათდებოდა ეპითელიური უჯრედების გამოხატულ დისტროფიაში, ნეკრობიოსსა და ნეკროზში.

ბევრ პრეპარატში გვხვდებოდა ციტოპლაზმის გამოხატული ვაკუოლიზაცია და ბირთვის ნაწილობრივი ან სრული დესტრუქცია. თიპური იყო ციტოგრამებში მსხვილი ეპიტელიური უჯრედების გაჩენა, ასევე – ლეიკოციტებისა და ლიმფოციტებისა, რომელთაც გააჩნდათ შიდაციტოპლაზმური ჩანართები. მთლიანობაში, ციტოპათომორფოლოგიური ცვლილებები წარმოადგენდა პაროდონტში ანტებითი პროცესის დამაზიანებელ ეფექტს, რაც მოწმობს პაროდონტის ანთებით-დესტრუქციული პროცესის მნიშვნელოვან ინტენსიფიკაციას.

საშუალო ხარისხის გენერალიზებული პაროდონტიტის მქონე პაციენტთა ციტოგრამებში, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ კონსერვატიული მეთოდით, დიდი რაოდენობით აღინიშნებოდა ლეიკოციტების არსებობა. მსედველობის ველში შინიშნებოდა ლეიკო- და მონოციტების ცალკეული ფაგირებადი ნარჩენები, ბრტყელი ეპითელიური უჯრედები და ბაქტერიები. იუხედავად გამოჯანსაღების კლინიკური და პაროდონტოლოგიური მანევრებლებისა, ამ პაციენტებში დარჩა პაროდონტის ქსოვილებში დუნედ მიმდინარე ანტებითი პროცესებისთვის დამახასიათებელი ციტოლოგიური ცვლილებები.

ამავე დიაგნოზის მქონე პაციენტთა საბოლოო ციტოგრამებში, რომელთა კომპლექსურ მკურნალობაში ჩართული იქნა პრეპარატი კუროზინი, აღინიშნებოდა ბრტყელი ეპითელიური უჯრედების სიჭარბე, ანტებით ელემენტთა, ლეიკოციტებისა და ლიმფოციტების რაოდენობის მკვეთრი შემცირებით, კერძოდ კი – ამ უჯრედული ელემენტების მხოლოდ ნარჩენები. იმატა პლაზმური უჯრედების აღრიცხვამ. აღნიშნული მიუთითებს ანტებითი პროცესის ლიკვიდაციაზე. მკურნალობის დასრულების შემდეგ აღინიშნებოდა ანტებით-დესტრუქციული ხასიათის ციტოლოგიური ცვლილებების მკვეთრი დაქვეითება.

ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის მკურნალობის წარმატებულობაზე მეტყველებს პაროდონტული ჯიბის შიგთავის შემადგენლობის ცვლილება, რაც გამოიხატა ეპითელიოციტების რაოდენობრივ უპირატესობაში ლეიკოციტებთან შედარებით, აგრეთვე – შეცვლილი უჯრედების რაოდენობის შემცირებაში, ადგილობრივად იმუნურ მექანიზმთა აქტივაციაში, რაც პლაზმოციტების რაოდენობის მატებით იქნა დადასტურებული.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Sutherland I. W. Novel and Established Applications of microbial Polysaccharides. Trends Biotechnol. – 1998. – Vol. 16, #1. – p. 41-46
2. Paul H. Wiegel. The Specific Interaction Between Fibrinogen and Hyaluronan: possible consequences in haemostasis, inflammation and wound healing. – The biology of hyaluronan. - Wiley, Chirchester, 1989 Ciba Found Symp. 143). P. 248-264
3. Tammi M., Tammi R. Hyaluronan in the Epidermis. Ibidem, Publication Date: Jun. 15, 1998 (10 papers)
4. Lansduwn A. B. G. Zink in the Healing Wounds. – The Lancet, 1996. V. 247 – p. 706-707
5. West D.C. Agiogenesis Induced by Degradation Products of Hyaluronic Acid. - science, 1985. Vol. 228. P. 1324-1326
6. Adzick N.S., Longaker M. T. Scarless Fetal Healing. Theurapetic Implications. Ann. Surg., 1992. – Vol. 215, #1. – p. 3-7
7. Longaker M. T., Chiu E. S., Harrison M. R. at all. Studies in Fetal Wond Healing. IV. Hyaluronic Acid Stimulation Activity distinguishes Fetal Wound Fluid from Adult wound Fluid. Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210. #5. – p. 667- 672
8. Dillon P. W., Keefer K., Blackburn J. H. at all. The extracellular Matrix of the Fetal Wound: Hyaluronic acid Controls Lymphocyte Adhesion. J. Surg. Res. – 1994. Vol. 57, #1. – p. 170-173
9. Shephard S., Becker H., Hartman J. X. Hyaluronic Acid to Create a Fetal-like Enviroment in Vitro. Ann. Plast. Surg. – 1996. – Vol. 36. #1. – p. 65-69
10. Manuskiatti W., Maibach H. I. Hyaluronic Acid and Skin: Wond Healing and Ageing. Int. J. Dermatol. – 1996. – Vol. 35. #8. – p. 539-544
11. Гостищев В. К., Ханин А. Г., 1999; Новикова Н. Ф., Мордовцев В. Н. Клинико-цитологические особенности местного лечения вялогранулирующих ран мягких тканей 0,2% раствором Куриозина во II фазе раневого процесса(по материалам регистрационных исследований) – Хирургия, Ж. им. Н.И. Пирогова, 1999, №10. \_ с. 23-25
12. Забненкова О. В. Современные аспекты Этиопатогенеза Acne Vulgaris. Основные направления терапии данного заболевания. Электронная версия Ж. «Экспериментальная и клиническая дерматология», №1.2003
13. Plewig G., Kligman A. M., Jansen J. J. Acne and Rosacca. 3-rd edition. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000. – p. 744
14. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H. Dermatologie und Venerologie. – 4. Auflage. – Berlin: Springer Verlag, 1995. – S. 947-963, 1995
15. Адаскевич В. П. Алне и розацеа. Сфнкт-петербург, 2000. С. 130
16. Нарсидзе И. Г. Применение геля Куриозин в дермато-косметологии для лечения угревой болезни. Эл. Версия Ж. «Гедеон Рихтер», 2000
17. Toporova N. P. Neurogenic Mechanisms of Inflammation and Atopic Eczema. – a new theurapevtic approach/ allergol. J. 1999. – 8: 352-364
18. Gaialit J., Clark R. A. F., 1994; Underhill C. G. Wound repair in context of extracellular matrix. Current opinion in cell biology 1994; 6: 717-725
19. Стойко Ю. М., Шайдаков Е. В., Ермаков Н. А. Комплекснок лечение хронической венозной недостоточности нижних конечностей в стадии трофических растроиств, 2000
20. Богданец Л. И., Кириенко А. И., Алексеева В. А. Местное лечение енозных трофических язв. Электронная версия Ж. «Гедеон Рихтер», №1. 2000
21. Яцык Г. В., Степанов А. А. Куриозин в неонатологической практике. Эл. Версия Ж. «Гедеон Рихтер». №2., 2002;
22. Спиридонова Т. Г. Патогенические аспекты лечение ожоговых ран, 2002. – Medlinsk.ru (<http://www.rmj.ru>)
23. Вахратьян П. Е., Лисицкий Д. А. Применение раствора Куриозин у пациентов после сафенэктомии. Электронная версия Ж. «Гедеон Рихтер», 2002
24. Юкина Г. Ю., Жлоба А. А., Зельцер Г. И. И др. Лазерная рана: Комплексный анализ – лазерная биология и анализ. Новые применения. Мат. IV респ. Конф. Эстонии. – Тарту. Изд. Тартурского университета., 1992. С. 176-183
25. Ключарева С. В., Данилов С. И. Особенности лечения раневого процесса после хирургической лазеротерапии. Эл. Версия Ж. «Гедеон Рихтер» - , 2002
26. Островский Н. Б., Белянина И. Б. . Опыт применения преаратов «Куриозин» и «Бетадин» в системе хирургической реабилитации обожжённых, 2004. – (<http://www.burn.ru/>), 2002

27. Пюрик В. П., Тарнавская Л. В., Домбрович В. С. Изучение влияния препарата Куриозин на течении раневого , 2000
28. Цепов Л. М., Николаев А. И., Ковалева О. В. Куриозин и новые возможности лечения хронического генерализованного пародонтита. 2002. – (<http://www.stomatburg.ru/articles/>)
29. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургической стоматологии, Киев. 2002
30. ქ. ნანობაშვილი. „კურიოზინის გამოყენება პაროდონტის ანთებითი დაავადებების კომპლექსურ მკურნალობაში“. სადისერტ. შრომა. – 2009

**osteogenesis stimularebis sakiTxebi periodontologiaSi (acad nusxuri)**

სამედიცინო ინსტიტუტი “გეომედი”, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი

ელ-ფოსტა: Tamar.okropiridze@gmail.com

(საქართველო)

## ISSUS OF STUMULATING OSTEOGENESIS THROUGH THE PERIODONTOLOGY

T. Okropiridze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Medical Institute “GEOMED”, Doctor of medical Sciences, Full Professor

e-mail: Tamar.okropiridze@gmail.com

(Georgia)

### RESUME

A complete cure of periodontitis is the central problem in the Dental practice and in Medicine – generally. The cure of periodontitis depends on many factors, for example on the virulence of microorganisms, a general position of the body and on the tactics of cure.

During the cure of periodontal diseases with traditional methods, same time we used the complex methods of curing, particularly – after the plasmic therapy course we filled the channels with stimulating osteogenesis facilities.

During clinical research 127 patients were involved in treatment, which were devided into 3 groups – depending on diagnosis and treatment course (traditional or complex). Before the cure as well as after treatment we performed X-ray diagnostic investigation.

The use of plasmic stream causes the important stimulation of body immune system, has the strong bactericidal effect, anti-inflammatory and analgerical actions. Mentioned method causes the widening of vessels – improving the feeding of tissues, activates the synthesis of vitamins and stimulates a regenerative processes.

While the X-ray investigation was shown the results of curing with traditional and complex methods. By using traditional method of curing the period of treatment was shortened in 33% of patients, with complex treatment – 48%. The abovementioned data show the effectiveness for the cure of periodontal chronic diseases. Due to this fact we strongly recommend its using in practical dentistry.

პერიოდონტიტის სრულყოფილი მკურნალობა ერთ-ერთი ცენტრალური პრობლემაა, როგორც სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში, ისე მედიცინაში – საერთოდ. ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტების დროს ანთებითი პროცესი ძირითადად პროლიფერაციული მოვლენების ხასიათდება (სუსტადაა გამოხატული ექსუდაციური და ალტერაციული პროცესები) და ხშირად მწვავე პერიოდონტიტის გამოხატულია. რინიკული პერიოდონტიტის მკურნალობის მეთოდის შერჩევა დამოკიდებულია დაავადების ფორმაზე, რაც რენტგენოლოგიური კვლევით ისაზღვრება. თუ ქრონიკული ფიბროზული პერიოდონტიტის დროს რენტგენოლოგიურად პერიაპიკალურად აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის გაიშვიათება, ქრონიკული მაგრანულირებელი ფორმის დროს სურათი უფრო დამძიმებულია, რაც გამოიხატება ფესვის მწვერვალის გარშემო უსწორმასწორო კიდევების მქონე ძვლოვანი ქსოვილის დესტრუქციის კერის არსებობით, ხოლო გრანულომატოზური ფორმის დროს – პათოლოგიური უბანი მკვეთრად შემოსაზღვრულია. ეფექტური მკურნალობის შემთხვევაში ადგილი აქვს პერიაპიკალურად ძვლოვანი ქსოვილის ნაწილობრივ ან სრულ აღდგენას, რაც კვლავ რენტგენოლოგიური კვლევის საფუძველზე დგინდება.

პერიოდონტიტის გამოსავალი დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე: მიკრობთა ვირულენტობაზე, ორგანიზმის ზოგად მდგომარეობასა და სამკურნალო ტაქტიკაზე. პერიოდონტიტების მკურნალობისას, კონსერვატიულ მეთოდებთან ერთად, ჩვენს მიერ გამოიყენება კომპლექსური მკურნალობა. კერძოდ – პლაზმური თერაპიის კურსის ჩატარების შემდეგ, არხების დაბუქვა ხდება ოსტეოტროპული მასალებით.

ჩატარებული სამუშაოს მიზანს წარმოადგენს რეპარაციული ოსტეოგენეზის მასტიმულირებელი მეთოდებისა და საშუალებების შექმნა და მათი კლინიკური გამოყენება ქრონიკული პერიოდონტიტების მკურნალობისას.

**კვლევის მასალა და მეთოდები.** ჩვენს მიერ ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტის დიაგნოზით მიღებული იქნა 127 პაციენტი – 69 ქალი, 58 – მამაკაცი, 18-60 წლის ასაკის. მათგან 58-ს აღენიშნებოდა ქრონიკული ფიბროზული, 42-ს ქრონიკული მაგრანულირებელი, 27-ს ქრონიკული გრანულომატოზური პერიოდონტიტი.

პაციენტების დაყოფა მოხდა 3 ჯგუფად:

I ჯგუფში 58 პაციენტიდან, ქრონიკული ფიბროზული პერიოდონტიტის დიაგნოზით, გამოვყავით A ქვეჯგუფი (30 პაციენტი – 52%) და B ქვეჯგუფი (28 პაციენტი – 48%);

II ჯგუფი – 42 პაციენტი, ქრონიკული მაგრანულირებელი პერიოდონტიტის დიაგნოზით, გამოვყავით C ქვეჯგუფი (20 – 47%) და D ქვეჯგუფი (22 პაციენტი – 53%);

III ქვეჯგუფში 27 პაციენტს ჩაუტარდა ტრადიციული მკურნალობა – არხები დაიბუქა “კოლაპანით”.

A და C ქვეჯგუფის პაციენტებს მკურნალობა ჩაუტარდა ტრადიციული მეთოდით, ხოლო B და D ქვეჯგუფის თითოეულ პაციენტს, ტრადიციულ მეთოდთან ერთად, ჩაუტარდა პლაზმური ნაკადით დასხივება.

პლაზმური ნაკადის გამოყენება იწვევს ორგანიზმის იმუნური სისტემის მნიშვნელოვან სტიმულაციას, მას აქვს მნიშვნელოვანი ნტიმიკრობული (ბაქტერიოციდული) ეფექტი, ანტიბიოტიკების საწინააღმდეგო, ანალგეტიკური მოქმედება მეთოდი იწვევს სისხლძარღვთა გაფართოებას, რაც, თავის მხრივ აუმჯობესებს ქსოვილთა ტროფიკას, აძლიერებს ნივთიერებათა ცვლას ორგანიზმში, ააქტივებს ვიტამინების სინთეზს, ასტიმულირებს რეგენერაციულ პროცესებს.

მეთოდის არსი მდგომარეობს გარკვეულ ინერტულ აირზე (ამ შემთხვევაში არგონზე) მომუშავე ე.წ. მიკროპლაზმატრონული ხელსაწყოს მიერ შექმნილი დაბალი ტემპერატურული პლაზმის ნაკადის თანხლებით ფართო სპექტრის ელექტრომაგნიტური გამოსხივების გამოყენებაში როგორც კანის ზედაპირულ შრეებში, ისე ღრმა თერაპიული ეფექტით კანქვეშა და უფრო ღრმად მდებარე ქსოვილებსა და ორგანოებში. პლაზმური ნაკადის განათებული ნაწილის სიგრძე საშუალოდ 1 სმ-ს უდრის. პლაზმური ნაკადის გვერდზე 2-3 სმ-ის მოშორებით, ტემპერატურა არ აღემატება 30 გრადუსს, ასევე სწრაფად ცივდება პლაზმური ნაკადი წინ, სადაც 7-12 სმ მანძილზე შეიგრძნობა მხოლოდ სითბო. პლაზმური გამოსხივება მოიცავს მზის გამოსხივების სრულ სპექტრსა და ოზონის ერთობლიობას. მკურნალობის პროცესში მნიშვნელოვანია, ყურადღება მიექცეს სუნების ოპტიმალურ რაოდენობასა და ექსპოზიციის დროს.

ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტების წარმატებული მედიკამენტოზური მკურნალობისათვის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ის, რომ ფესვის არხები იყოს კარგად გამავალი – აპექსამდე. ამ შემთხვევაში მიიღწევა არხების სრული ოპტურაცია და მათი – როგორც ანთებითი პროცესის ხელშემწყობი კერის გაუვნებელყოფა. აღნიშნულის განხორციელება კი შესაძლებელია მხოლოდ არხების ენდოდონტიური და მედიკამენტოზური დამუშავებისას.

მკურნალობის პირველ ეტაპზე კბილის ენდოდონტიური მკურნალობის საწყის ეტაპზე, როდესაც კბილის არხის შიგთავსის ევაკუაციის შემდეგ, არხში დროებითი ნახვევის ქვეშ ვათავსებდით პროტეოლიზური ფერმენტის ხსნარში დასველებულ ტურუნდას, სამი დღის განმავლობაში მკურნალობის პროცესში ერთადერთ პლაზმურ თერაპიას. სუნების რაოდენობა მერყეობდა 3-5-დღე – დაავადების სიმძიმის მიხედვით, ექსპოზიციის დრო – 3 წთ (მთელ საოპერაციო ველზე). დასხივებას დაავადებული



კბილის საპროექციოდ სახის კანზე, დამსხივებლის დისტანცია განისაზღვრებოდა პაციენტის მიერ სითბოს შეგრძნებით. პლაზმო-თერაპიის დასრულების შემდეგ, არხების ხელმეორედ ენდოდონტიური დამუშავების შემდეგ, ვებენდით ლატერალური კონდენსაციის მეთოდით. ჩატარებული სამუშაოს ხარისხი მოწმდებოდა რენტგენოლოგიური მეთოდით (სურ. 1 – ა და ბ).

პლაზმური ნაკადით მკურნალობა არ გამოიყენებოდა ქრონიკული გრანულომატოზური პერიოდონტიტის შემთხვევაში, ვინაიდან პლაზმის მასტიმულირებელ მოქმედებას შეეძლო დაექარებინა გრანულომის გარსის ეპითელიური უჯრედების გამრავლება და გაერთულებინა ავადმყოფის მდგომარეობა. პერიოდონტიტის ამ ფორმის მკურნალობისას მიემართავდით ტრადიციულ მეთოდებს: არხის საბჟენ მასალად ვიყენებდით ოსტეოგენეზის მასტიმულირებელ საშუალებას – კოლაპანის პასტას, რომელიც წარმოადგენს ბიოაქტიურ, ძვალპლასტიურ მასალას. მის შემადგენლობაში შედის სტერილური ჰიდროქსიაპატიტი, კოლაგენი და ანტიბიოტიკი. რენტგენოლოგიური კვლევით დადასტურდა კოლაპანის ეფექტურობა – აღნიშნული მკურნალობის შედეგად მიმდინარეობდა პერიაპიკალურად ძვლოვანი ქსოვილის აღდგენა (სურ. 2 – ა და ბ).

**კვლევის შედეგები.** I ჯგუფის პაციენტებში ჩატარებული მკურნალობის შედეგები: A ქვეჯგუფის 26 პაციენტს კბილი დავუბუნეთ 3 სეანსში, B ქვეჯგუფიდან სამ სეანსში კბილი დავუბუნეთ 15 პაციენტს, 2 სეანსში – 17 პაციენტს.

II ჯგუფის პაციენტებიდან C ქვეჯგუფში 5 სეანსში კბილი დავუბუნეთ 13 პაციენტს, სამ სეანსში – 12 პაციენტს, 2 სეანსში – 4 პაციენტს.

I და II ჯგუფის პაციენტების კლინიკური შეფასების შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ მკურნალობის ყველა სხვა თანამედროვე საშუალებებთან შედარებით, პლაზმური დამსხივებელი გამოიჩინა განსაკუთრებული უპირატესობით. მნიშვნელოვნად მცირდება მკურნალობის ვადები: თუ ტრადიციული მეთოდით კბილის დაბუნა სამ სეანსში შესაძლებელი იქნა 33%-ში, პლაზმური თერაპიის ჩართვისას სამ სეანსში უმკურნალოთ პაციენტთა 27%-ს, 2 სეანსში – 21%-ს – სულ 48 %-ს. აღნიშნული მანევრები უფრო მაღალია, ვიდრე ტრადიციული მეთოდით იმავე ვადებში ნამკურნალევი პაციენტთა რაოდენობა.

რაც შეეხება III ჯგუფის პაციენტთა მკურნალობის ეფექტურობას, იგი ერთის მხრივ, განპირობებული იყო კოლაპანის ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებით – მასში ლინკომიციინის შემცველობის გამო; მეორეს მხრივ კი – დაზიანებულ ქსოვილებში რეგენერაციის მასტიმულირებელი მოქმედებით, რასაც კოლაგენისა და ჰიდროქსიაპატიტის შემცველობა განაპირობებდა.

ამრიგად, ჩვენს მიერ ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტების მკურნალობისათვის გამოყენებული მეთოდთა ეფექტურობა, რაც დადასტურდა კლინიკური და რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგების საფუძველზე.

#### **გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. ნემსაძე ო., ასათიანი გ., ჯაიანი ს. საქართველოს პატენტი გამოგონებაზე: “ჩირქოვან-ნეკროზული ანთებადი პროცესების მკურნალობა პლაზმური დამსხივებით”. პრიორიტეტი 1997
2. ნემსაძე ო., ოქროპირიძე თ. “თერაპიული სტომატოლოგია”. 2001, გ. 406
3. Боровский Е. Проблемы эндодонтического лечения.// Клиническая эндодонтия 1997, №1. С. 5-9
4. Dahlen G., Bergenholz G. Endodontic Activity in teeth with necrotic pulp.//J. Dent. Res. 1999. 59: 1033-1040
5. Selzer S. Endodontology. Biologican Consideration in endodontic procedures, MC. Graw, New York. 1999
6. Haapasalo M. Bacteriodes Species in Dental Root Canal Infection. Endod. Dent. Traumatol. 1989, #5, p. 1-10

## **CYTOLOGICAL ISSUES OF KURIOSIN'S INFLUENCE ON THE INFLAMMATORY PROCESSES IN PARODONTAL TISSUES**

**K. Nanobashvili<sup>1</sup>, T. Okropiridze<sup>2</sup>, R. Kapanadze<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>TMA, PhD, Associate Professor, <sup>2</sup>Medical Institute “Geomed”, Doctor of Medical Sciences, Full Professor,

<sup>3</sup>Ghvamichava Research Center, Doctor of Medical Sciences, Ful Professor

## ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА «КУРИОЗИНА» НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЕ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИИ

К. Нанобашвили <sup>1</sup>, Т. Окропиридзе <sup>2</sup>, Р.Капанадзе <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия, Тбилиси, Академический доктор медицины, ассоциированный профессор

<sup>2</sup> Медицинский институт «Геомед», Доктор медицинских наук, полный профессор,

<sup>3</sup> Исследовательский центр им. Гвамичава, Доктор медицинских наук, полный профессор (Грузия)

**E-mail:** [Shirshaar@gmail.com](mailto:Shirshaar@gmail.com) [tamaraokropiridze@gmail.com](mailto:tamaraokropiridze@gmail.com) [revaz.kapanadze@gmail.com](mailto:revaz.kapanadze@gmail.com)

**Ключевые слова:** пародонтология, Куриозин, цитологическое исследование

### RESUME

A new medicine – Kuriosin was applied of inflammatory processes in parodontal tissues. Kuriosin has no analogies by the composition and effects. It is an organotrophic medication, which include Zink and Hyaluronic acid (HA). It is a glue-like, limpid solution, its pH=5-6. The HA of the Kuriosin gets into contact of fibrinous net and makes transitional matrix. It stipulates activity and migration af granulocytes, macrophages and fibroblasts, also – the proliferation of epithelial cells.

The effectiveness and success of complex treatment was shown in 130 persons. The patients were divided into two groups: control group n=59 persons and the study group n=71 patients.

The traditional treatment course was applied in patients of the control group. This course includes removing of gingival plaque, curette of periodontal recesses, medication of periodontal tissues with antiseptic solutions. After these preparations, periodontal tissues are treated with Heparin ointment and Trichopol, also by periodontal bounds. In this case the antibiotic-therapy was introduced. In the patients of the second-group Kuriosin and Plasma-therapy was applied.

Before and after treatment the cytological examination was carried out in patients of both groups. For examination we got content of periodontal recesses. Before the treatment the inflammatory processes in periodontal tissues was shown. In presence of ulcero-necrotic gingivitis, on 18-month post-operative cytogramms we saw the following results: after the treatment there was no anymore processes of inflammatory-destructive character; the number of leucocytes and lymphocytes sharply decreased, while the number of undamaged cells increased.

This fact can prove discontinuance of inflammation and induction of regenerative processes in periodontal tissues. We have seen the same results in groups of patients with periodontitis. Beside there were the large number of undamaged epitheliocytes and increased number of plasmocytes.th

**Key Words:** Parodontology, Kuriozin, Cytological Research

На современном этапе развития стоматологии, большое внимание обращается на использование высокоэффективных органотропных веществ средств в медицине в лечении пародонтологических заболеваний. Особенно актуально разработка схемы комплексной терапии, ее правильное планирование в зависимости от патологических изменений, существующих на отдельных уровнях текущей болезни. На сегодняшний день в лечении воспалительных заболеваниях пародонта предусматривается использование

высокоэффективных препаратов. Одним из таких препаратов является препарат А/О «Гедеона Рихтера» - Куриозиню

Целью данного исследования явилось изучение влияния компонентов препарата Куриозин (гиалуриновой кислоты – ГК и цинка) на на ткани пародонта в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта (гингивит язвенно-некротический, пародонтит легкой, средней степени) и оценка клинических (Гигиенический индекс (Hi), индекс пародонта (Pi), глубина пародонтальных карманов, кровоточивость десен) и цитологических данных.

**Материал и методы.** Клиническая рандомизированное, мульти-центральное, параллельное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводили у 130 дольных с воспалением пародонта, без фоновых нозологий, в возрасте щт 18 до 65 лет. Исследование проводилось на базе IV клинической больницы и в стоматологическом институте г. Тбилиси.

Больные были разделены на следующие группы: I – контрольная нркппа (плацебо), 59 пациентов с диагнозами а) Язвенно-некротический гингивит n=29; б) легкий степень пародонтита n=13; в) средний степень пародонтита n=17. II – основная группа (исследуемая), 71 пациент с тем-же диагнозом, что и в контрольной: а) Язвенно-некротический гингивит n=32; б) легкий степень пародонтита n=18; в) средний степень пародонтита n=21.

Исследование пациентов происходило стандартно. Полученные данные были обработаны статистической программой Minitab v. 13.32; для сравнение даннх основной группы было проведено вычисление парным t-критерем студента (при  $p < 0,05$ ), а для сравнения основной и контрольной групп – двух-выборочным t-критерием (при  $p < 0,05$ ). Кроме того, был применен метод однофакторного дисперчного анализа (One-Way ANOVA)ю

После постановки диагноза и определения групповой пренадлежности назначалось лечение.

Больным контрольной группы лечение проводилось консеравторными методами. При лечении особое внимание надо уделять на антисептические средства. Механическую и инструментальную обработку проводили под аппликационной анестезией, с использованием анестезирующих растворов и геля (лидокаин, ксилокаин, артикаин, тримекаин и др.) после установления чувствительности микрофлоры полости рта с целью антибиотикотерапии назначали метронидазол по соответствующей схеме использования лекарственных средств.

При лечении больных с легкой и средней степенью пародонтита большое внимание обращалось на тщательном удалении над- и поддесневых отложений. По показаниям проводили кюретаж патологических еаомонов, после чего в карманы вносили смесь 0,1% хлоргнксидина в качестве 30-минутной аппликации. Испоьзопали так-же смесь гепариновой мази и хлоргексидина. Местно применяли бактериофаг, язвенные поверхности и воспаленные ткани обрабатывали протнолитическими ферментами (трипстн, химопсин, химотрипсин). В ккачестве кератопластических средств назначали масляные растворы витаминов и , тка-же масло облепихи, витаминотерапию, обезболивающие средства. Курс лечения длился 10-14 днейю

обеспечивает стимуляцию миграции и активацию гранулецитов, макрофагов, фибробластов и пролиферацию эндоткляльных клеток.

Эффективность комплексной терапии доказана на 130 пациентах, которые составляли 2 группы: I – лонтрольную, n=59, II – основную, n=71.

В контрольной группе проводилось комплексное лечение, при котором удалялись десневые отложения, выполнялся кюретаж патологических карманов и медикаментозное обработка пародонтальных тканей. Гепариновой мазью и трихопололм накладывались пародонтологические повязки. Проводили антибиотикотерапи ю. В основной группе, в комплексную терапию включали куриозин и плазменную терапию.

До и после лечения в обеих группах проведены цитологические исследования. Для етой цели в качестве материала собиралось содержимое зубо-деснового желобка (при гингивите) и патологического лармана (при пародонтите).

**Результаты и их обсуждение.** Цитологическое исследование я проводилось в обеих группах до и после лечения, на 6-ом, 12-ом и 18-ом месяцах.

При язвенно-некротическом гингивите с помощью цитограмм установлено наличие острого воспаления отчётливо выраженной лейкоцитарной инфильтрации. В поле зрения преобладали, преимущественно лейкоциты с сегментированными ядрами, а также эозинофильные клеточные формы. Изредка обнаруживались одиночные лимфоидные и тучные клетки – в стадии.

На 18-ом месяце после лечения язвенно-некротического гингивита реакция деструктивно-воспалительного характера не отмечалась, в поле зрения значительно уменьшилось число лейкоцитов и лимфоцитов. На основе цитологического исследования нами был подтверждён в результате местной терапии значительный рост числа неповреждённых клеток, что может служить доказательством купирования воспалительного процесса и индукции регенеративных процессов в тканях пародонта.

При легкой и средней степени пародонтита высокий уровень повреждения пародонтита характеризовался выраженной дистрофией, некрозом эпителиальных клеток. На цитограммах обнаруживались крупные эпителиальные клетки и лимфоциты с внутрицитоплазматическими включениями. Цитоморфологические изменения являются результатом повреждающего эффекта воспалительного процесса, что указывает на высокую активность воспалительно-деструктивного процесса при пародонтитах.

Анализ цитограмм контрольной группы выявили одиночные фагированные останки лейко- и лимфоцитов в цитоплазме плоскоэпителиальных клеток. не смотря на клинические и пародонтологические признаки выздоровления, у этих пациентов сохранились цитологические изменения, подтверждающие наличие вялотекущего воспалительного процесса.

Из окончательных цитограмм пациентов основной группы с легкой степенью пародонтита, явствует преобладание плоскоэпителиальных клеток, резкое уменьшение воспалительных элементов – лимфо- и лейкоцитов, в частности обнаруживаются только фагированные останки этих клеток. количество плазмочитов было повышено, чем и подтверждается ликвидация воспалительных процессов в основной группе. (рис. 1 – а, б.)

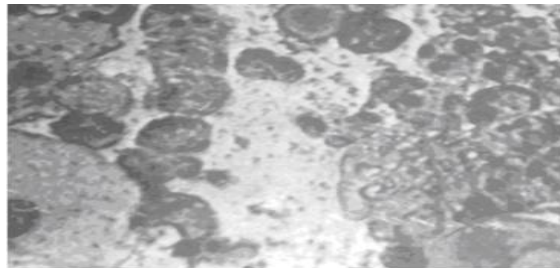


Рис.1-а. Пародонтит легкой степени. 6-ой месяц после лечения. Контрольная группа. Изменённые эпителиоциты, отмечаются одиночные нейтрофильные лейкоциты. Окрашено по стандартной методике Гимза-Романовского. Увеличено 300X

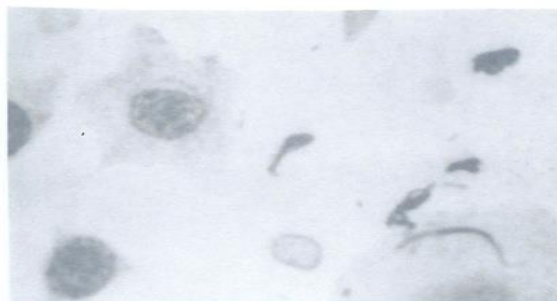


Рис. 1-б. Пародонтит средней степени. 18-ый месяц после лечения. Основная группа. Нормальные эпителиоциты. Окрашено по стандартной методике Гимза-Романовского. Увеличено 400X

Спустя 18 месяцев, после завершения лечения, в мазках отмечалось отчётливое улучшение цитологической картины воспалительно-деструктивного характера.

Результаты исследования позволяют заключить, что препарат Куриозин имеет выраженный противовоспалительный, болеутоляющий эффект, ускоряет процессы эпителизации, на основании чего считаем целесообразным его широкое применение в комплексной терапии хронических и острых воспалительных заболеваний пародонтальных тканей.

#### Литература:

1. n. mowoneliZe, T. oqropiriZe, r. kapanaZe. Qeraorbinis gamoyeneba qronikuli parodontitis kompleqsur mkurnalobaSi da misi efeqturobis gansazRvra rentgenodiagnostikuri kvleviT// rentgenologiisa da radiologiis macne. – 2005. - #1 (20). – gv. 30-33
2. o. nemsazE, T. oqropiriZe. Terapiuli stomatologia. – 2001. – gv. 255-308
3. Гостищев В. К., Ханин А. Г. Клинико-цитологические особенности местного лечения вялогранулирующих ранмагких тканей 0,2% Куриозина во второй фазе раневого процесса// Хирургия. – 1999. – N10. – с. 23-25
4. Галогре А., Цагарели З, Маглакелидзе Н. ультраструктурная характеристика клеточного состава слизистой десны при экспериментальном гингивите// Georgian Medical News. – 2005. – N3 (120). – с. 71-74
5. Григорьян А. С. Роль и место феномена повреждения в патогенез заболевания пародонта// Стоматология. – 1999. – Т.78. – N1. – с. 16-20
6. Жяконис И. М. Иммунологические фспекты гингивита и пародонтита. – Куанас: 1996. – 207 с.
7. Underhill S. U. The intellection of Hyaluronate with the cell surface: the Hyaluronate receptor and the core protein//Biology of Hyaluronan. – Willey: Shishester. – 1989. – P. 60-68
8. Reddy M. S., Jeffcoat M. K. Periodontal disease progression // Cur. Opin. Periodontal. – 1993. - #3. – p. 52-59
9. Tammi M, Tammi R. Hyaluronan in The Epidermis. – Ibideml. – 1998. – P. 10
10. Walker C. B. Antibiotic susceptability testing of subgingival plaque samples// J. clin. Periodontal. – 1993. #10. – p. 422-432

## **ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

<sup>1</sup>А.К. Мустафаев, <sup>2</sup>А.Б. Бахшалиев, <sup>3</sup>Ф.Ш. Ибрагимов

Научно - исследовательский кардиологический институт имени Д.Абдуллаева  
Баку Азербайджан

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет, липидный обмен, ацетисалициловая кислота, фраксипарин

<sup>1</sup>Диссертант. НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики им. Ч. Абдуллаева  
(Азербайджан.)

E-mail: firqet@rambler.ru, azer.mustafayev@vandex.ru

<sup>2</sup>Доктор Медицинских Наук. Профессор. Директор НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики им Ч. Абдуллаева (Азербайджан)  
email: cardioazeri@mail.ru

<sup>3</sup>Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики им. Ч. Абдуллаева  
Ибрагимов Фируз Шукур оглу Баку.  
E-mail: cardioazeri@mail.ru

## **РЕЗЮМЕ**

Было изучено влияние аспирина и фраксипарина на липидный. Через 3 месяца мы пришли к следующему выводу. Аспирин и фраксипарин оказывают положительное влияние на липидный обмен, фраксипарин повышает активность липопротеинлипазы, сахарный диабет ослабляет влияние антитромботических препаратов на липидный обмен.

### **Общие сведения**

Острый Коронарный Синдром (ОКС) является периодом обострения ишемической болезни сердца, по своим клиническим, лабораторным и электрокардиографическим признакам дает основание подозревать инфаркт или нестабильную стенокардию (1).

Как видно из вышеуказанных, под термином ОКС подразумевается инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (1). В основе ОКС лежит атеросклероз коронарных сосудов. Как известно, у больных сахарным диабетом или метаболическим синдромом этот процесс протекает ускоренно (2, 3).

В середине прошлого столетия стало известно, что в образовании ОКС лежат процессы активного тромбообразования, протекающих в области атеросклеротических узлов. После этих открытий у больных с ОКС стали широко использоваться антитромботические препараты (1, 4).

Несмотря на то, что практически все больные, перенесшие эпизод ОКС, принимали антитромботические препараты и у большинства из них были нарушены липидный и углеводный обмены, до сих пор влияние не изучено влияние этих препаратов на липидный обмен. Учитывая все это, мы решили изучить влияние современных антитромботических препаратов на липидный обмен у больных с ОКС. Дополнительно мы также изучили влияние этих препаратов на указанные обменные процессы в сравнительном порядке у больных с сахарным диабетом и у больных, у которых сахарный диабет не наблюдался, что, по моему мнению, имеет очень большое практическое значение.

### **Материалы и методы**

В обследовании приняли участие 43 больных. Они были разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из больных, у которых наблюдался сахарный диабет (17 больных), 2-я группа - из больных, у которых сахарный диабет не наблюдался (26 больных).

Средний возраст больных колебался в пределах  $58 \pm 6$ . У 80 % больных в 1-ой группе был ИМ, у 20 % - нестабильная стенокардия (НСС), во 2-ой группе у 67 % больных зарегистрирован ИМ, у 33 % больных - НСС. Всем больным в обеих группах были назначены фраксипарин (0,6 мл под язык через каждые 12 часов в течение 10 дней) и аспирин (100 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев). У выбранных больных СД наблюдался

в легкой и средне - тяжелой формах, ни у кого из них не встречались другие осложнения в связи с микро - и макроангиопатиями.

Больные находились под контролем в течение 3 месяцев, при поступлении в больницу, через 12 дней и через 3 месяца были назначены анализы: общий холестерин в крови (ОХс),  $\alpha$  - холестерин ( $\alpha$  - Хс),  $\beta$  - холестерин ( $\beta$  - Хс), пре -  $\beta$  - холестерин (пре -  $\beta$  - Хс), триглицериды (ТГ), свободные жирные кислоты (СЖК) и атерогенный индекс.

Кровь была взята после 12 - часового голодания утром натощак. ОХс,  $\alpha$  - Хс, ТГ были определены ферментативным методом,  $\beta$  - Хс - начальным способом, СЖК - калориметрическим методом. Пре -  $\beta$  - Хс вычислен формулой пре -  $\beta$  - Хс = ТГ / 5, а АИ - формулой АИ = ОХс –  $\alpha$  - Хс /  $\alpha$  - Хс.

Диагноз ОКС был поставлен больным согласно клиническим признакам, ЭКГ в 12-ти отведениях, признакам ЭхоКГ и определению в крови кардиоспецифических ферментов. Из клинических признаков в основном наблюдаются боли в области сердца, их обострение во время физической нагрузки, сердцебиение, утомляемость и потливость. При определении диагноза на ЭКГ в 2 и более отведениях наблюдались специфические изменения ST сегмента, у некоторых больных встречался патологический зубец Q. На ЭхоКГ диагноз был поставлен на основании наличия зон акинезии и гипокинезии. Из кардиоспецифических ферментов установлены КФК - МБ и ЛДГ - 1.

Диагноз СД тип 2 был поставлен на основании того, что натощак количество глюкозы в крови превышало 7 ммоль / мл.

Полученные результаты представлены в Таблице 1 и в Таблице 2.

Кроме вышеуказанных, 96 % больных из 1-ой группы получали нитраты перорально, 35 % - нитраты внутривенно, все принимали антагонисты Са и препараты калия (панангин), 60 % из них - ингибиторы АСЕ и 12 % - антибиотики.

Кроме вышеуказанных, 100 % больных из 2-ой группы получали нитраты перорально, 50 % - нитраты внутривенно, все принимали антагонисты Са и препараты калия (панангин), 80 % из них - ингибиторы АСЕ и 12 % - антибиотики. Кроме вышеуказанных, 80 % больных принимали перорально гипогликемические препараты (дианорм, глюренорм, диабетон, глюкобай), а 20 % - получали инсулин (Актрапид НМ, Монотард).

Сердечная недостаточность, кардиогенный шок, серьезные аритмии, тромбоэмболические осложнения в процессе исследования не наблюдались.

Таблица 1. Изменения липидного обмена под воздействием современной антитромботической терапии у больных ОКС без сахарного диабета.

	1-й день	12-й день	3 месяца
ОХс, мг/л	253.5 (223 - 281)	244.2 (215 - 273)	249.3 (223 - 267)
		$p < 0,01$	$p > 0,05$

$\alpha$ - Хс, мг/л	28.5 (23.9 - 36.9)	29.4 (23.1 - 37.0) $p < 0,01$	29.9 (24.7 - 37.0) $p < 0,05$
$\beta$ - Хс, мг/л	139.5 (109 - 166)	140.5 (115 - 167) $p > 0,05$	138.9 (115 - 166) $p > 0,05$
пре - $\beta$ - Хс, мг/л	40.3 (31 - 49)	37.7 (30 - 46) $p < 0,05$	38.4 (32 - 49) $p > 0,05$
СЖК, мг/л	17.5 (15.7 - 19.9)	18.5 (16.1 - 22.2) $p < 0,01$	18.8 (16.4 - 23.0) $p < 0,05$
ТГ, мг/л	201.5 (155 - 245)	188.5 (150 - 230) $p < 0,05$	192.1 (160 - 245) $p > 0,05$
АИ	8.1 (5.8 - 10.3)	7.4 (5.3 - 9.4) $p < 0,01$	7.4 (5.9 - 9.1) $p < 0,01$

Таблица 2. Изменения липидного обмена под воздействием современной антитромботической терапии у больных ОКС с сахарным диабетом.

	1-й день	12-й день	3 месяца
ОХс, мг/л	259.6 (232 - 291)	255.8 (221 - 290) $p > 0,05$	257.2 (227 - 284) $p > 0,05$
$\alpha$ - Хс, мг/л	27.8 (22.6 - 37.7)	28.7 (22.3 - 38.7) $p > 0,05$	28.5 (20.4 - 36.4) $p > 0,05$
$\beta$ - Хс, мг/л	143.6 (105 - 175)	143.2 (110 - 175) $p > 0,05$	137.3 (100 - 168) $p < 0,01$
пре - $\beta$ - Хс, мг/л	38.8 (31 - 50)	37.8 (30 - 48) $p < 0,05$	36.8 (30 - 49) $p < 0,05$
СЖК, мг/л	17.9 (15.7 - 19.9)	18.6 (14.0 - 23.1)	17.9 (14.4 - 23.2)



		$p > 0,05$	$p > 0,05$
ТГ, мг/л	194.2 (155 - 250)	189.0 (150 - 240) $p < 0,05$	183.8 (150 - 245) $p < 0,05$
АИ	8.6 (5.9 - 11.5)	8.1 (5.6 - 11.8) $p > 0,05$	8.3 (5.8 - 11.7) $p < 0,05$

## ОБСУЖДЕНИЕ

Если смотреть, на все показатели, которые получили, мы можем увидеть, что в 1-й группе по сравнению с 1-м днем на 12-й день ОХс снизился на 3,3 %,  $\alpha$  - Хс повысился на 3,5 %, пре -  $\beta$  - Хс снизился на 6,5 %, СЖК - повысился на 6 %, АИ - снизился на 8,5 %. Изменения  $\beta$  - Хс оказались не достоверными. Все эти показатели указывают на то, что в первые дни у больных ОСК без сахарного диабета в липидном обмене наблюдались положительные изменения. Эти изменения произошли как за счет снижения атерогенных фракций, так и за счет повышения антиатерогенных фракций. Повышение  $\alpha$  - Хс и снижение индекса АИ при этом можно объяснить в основном воздействием фраксипарина. Так как уже известно, что фракционированные гепарины, воздействуя на фермент липопротеинлипазу, повышают содержание антиатерогенных липидов. Вероятно, что и фраксипарин обладает таким действием.

Сравнивая результаты, полученные на 3-м месяце с начальными результатами, мы видим, что изменения ОХс на 1,6 % являются недостоверными,  $\alpha$  - Хс - повысился на 5%, СЖК - повысился на 7%, ТГ снизился на 6,5 %, АИ снизился на 8,5 %. Изменения  $\beta$  - Хс, пре -  $\beta$  - Хс, ТГ оказались недостоверными. Сравнивая отношение атерогенных и нетарогенных липидов, мы еще больше убедились в правильности нашей гипотезы относительно фраксипарина.

Наши данные имеют некоторые сходения с данными Robertson R.D. (1981), которые установили, что TGF-  $\alpha$ , оказывает плохое влияние на липидный обмен и на прогноз ОКС.(5,6,7,8) Мы изучили некоторые данные о влиянии НФГ на на липидный обмен. В литературе об этом есть много сведений что НФГ увеличивая активность липопротеинлипазы улучшает (2,3) липидный обмен. Но мы не нашли сведения о влиянии низкомолекулярных гепаринов на липидный обмен.

Во 2-й группе результаты были следующими: на 12-й день пре -  $\beta$  - Хс снизился на 2,6 %, ТГ - на 2,6 %. Изменения  $\alpha$  - Хс, СЖК, ОХс,  $\beta$  - Хс, АИ оказались не достоверными.

На 3-м месяце  $\beta$  - Хс снизился на 4,2 %, ТГ снизился на 6 %, пре -  $\beta$  - Хс снизился на 6 %, АИ снизился на 3 %. Изменения  $\alpha$  - Хс, СЖК, ОХс оказались недостоверными.

Просмотрев эти результаты, можно увидеть, что в группе с сахарным диабетом в липидном обмене наблюдаются хоть и незначительные, но положительные изменения. Только по сравнению с 1-й группой эти изменения более слабые. Это дает основание считать, что у больных с сахарным диабетом действие антитромботических препаратов на липидный обмен было более слабым. связано с более глубоким

нарушением липидного обмена при сахарном диабете. Интересно, что во 2-й группе фраксипарин практически не повлиял на антиатерогенные липиды, и это, наверное, связано с повышением видоизмененных форм липидов.

Не секрет что сахарный диабет утяжеляет течения ОКС и оказывает отрицательное влияние на липидный обмен что и подтверждается нашими данными.(1)

Другой интересный факт состоит в том, что при рассмотрении результатов за 3-й месяц видим, что тенденция улучшения в липидном обмене продолжается, хоть и слабо. Это дает нам повод считать, что о аспирин оказывает положительное влияние на липидный обмен. Это наблюдалось как в 1-й группе, так и во 2-й группе. И это, весьма вероятно, что воздействие аспирина на липидный обмен происходит за счет медиаторов воспаления, в особенности TGF. (9,10,11,12,13,14)

К нашим суждениям можем добавить и то, что использование комбинации аспирин - фраксипарин в обеих группах оказало или положительное действие, или нейтральное действие. Значит, можно пользоваться комбинацией аспирин - фраксипарин у больных ОКС и при наличии сахарного диабета, и при его отсутствии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Современная антитромботическая терапия, состоящая из аспирина и фраксипарина, в результате краткосрочного (в течении 12 дней) лечения оказывает положительное действие на липидный обмен.
2. Длительное применения аспирина (в течении 3 мес.) также оказывает положительное действие на липидный обмен.
3. У больных с острым коронарным синдромом фраксипарин повышает активность липопротеинлипазы.
4. Наличие сахарного диабета ослабляет действие аспирина и фраксипарина на липидный обмен, что требует необходимость повышение дозы последних.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Метаболический Синдром, О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, А.О. Шевченко. Москва Медицина 2000 (стр 23 – 52)
2. Д.А. Маслаков “Биологическая активность некоторых полисахаридов и их клиническое применение” Минск 1977 (стр 37 - 82)
3. И. Ульянов ( Л.А. Ляпина “Современные данные о гепарине и его биохимических свойствах” ( журнал “Успехи современной биологии” Т-83)(стр 12 - 16)
4. ACC / AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina), 2002/
5. Meigs J/B/ Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndromes? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 2000; 152: 908 - 911.

6. Wei C. Lau, MD; Paul A. Gurbel “ Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 Metabolic activity to the phenomenon Copidogrel resistance ” *Circulation* 2004; 109: 166 - 171.
7. Fuster V., Gotto AM, Libby P,. McGill. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. JACC*, 1996; 27: 964–76.
8. Willerson JT, Gobrao P, Fidr J et al. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*, 1989; 80: 198–205.
9. Robertson RM, Robertson D, Roberts L et al. Thromboxane A2 in vasotonic angina pectoris. Evidence from direct measurements and inhibitor trials. *N Engl J Med*, 1981; 304: 998–1003.
10. Smyth S.S.. Joneckis C.C., Parise L.V. Regulation of vascular integrins. *Blood*, 1993; 81: 2827–43.
11. Ambrose JA, Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med*, 1996; 156: 1382-94.
12. Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20, № 5. – P. 426 – 432.
13. Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB, Ware J, Ruggeri ZM. Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y12 receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 1978–1983.
14. Mangin P, Ohlman P, Eckly A, Cazenave J-P, Lanza F, Gachet C. The P2Y(1) receptor plays an essential role in the platelet shape change induced by collagen when TxA2 formation is prevented. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 969–977.

## **COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CONTEMPORARY ANTITROMBOTIC TREATMENT TO THE LIPID METABOLISMS THE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND ADJOINING DIABETES**

A.K. Mustafayev, A.B. Bahshaliyev, F.S. Ibrahimov

### **ABSTRACT**

It was studies influence of some antiplatellent agents to blood lipid methabolism. After 3 mounth we came to the following conclusions: Fraxiparin has a positive to lipid metabolism, aspirin has a positive effect to lipid

metabolism, fraxiparin enhanced lipoprotein lipase activity, and diabetes mellitus decreased the efficacy of aspirin and fraxiparin to lipid metabolism.

**Keywords:** acute coronary syndrome, diabetes mellitus, lipid metabolisms, acetylsalicylic acid, fraxiparin

## СУБМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ДЕСНЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ

Галогре А.<sup>1</sup>, Цагарели З.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Стоматологическая клиника академии наук «Академиური-V» (Тбилиси, Грузия)

<sup>2</sup> Институт морфологии им. А.Н.Натишвили при ТГУ им. И.А.Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

Ел-почта: <sup>1</sup> [natsvlshvilinatia@gmail.com](mailto:natsvlshvilinatia@gmail.com) <sup>2</sup> [L\\_gogiashvili@yahoo.com](mailto:L_gogiashvili@yahoo.com)

### РЕЗЮМЕ

Изучали морфологические изменения клеток слизистой оболочки десны на модели экспериментального гингивита.

Исследованы образцы ткани десны 50 крыс массой тела 120-160 гр. Воспроизводили гингивит перевязкой передних зубов после предварительного отслоения слизистой в области шейки зуба. Образцы изучены методом гистологии и электронной микроскопии на 3, 5, 14 и 28 дни опыта.

Показано, что в воспалительном процессе участвуют клеточные популяции плазмоцитов, лимфоцитов, фибробластов и тучных клеток.

Во всех отделах микроциркуляции происходит трансформация эндотелиоцитов по типу сосочков; процесс огрубения коллагеновых фибрилл указывает на их значительную роль в воспалительном повреждении десны.

**Ключевые слова:** Экспериментальный гингивит, Клетки слизистой оболочки, Субмикроскопия

## SUBMICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF CYTOLOGICAL CONDITION OF MUCOSA IN EXPERIMENTAL GINGIVITIS

Galogre A. <sup>1</sup>, Cagareli Z. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dental clinic "Academiuri-V" (Tbilisi, Georgia),

<sup>2</sup>A.Natishvili Institute of Morphology, (Tbilisi, Georgia)

E-mail: <sup>1</sup>[natsvlishvilinatia@gmail.com](mailto:natsvlishvilinatia@gmail.com) <sup>3</sup>[L\\_gogiashvili@yahoo.com](mailto:L_gogiashvili@yahoo.com)

### RESUME

The aim of the work to estimate morphological changes in cells of gingival mucosa membrane in the experimental gingivitis model.

50 rats, with the body weight up to 120-160 gr. were used in the experiment. Gingivitis was modeled by front teeth ligation after a preliminary exfoliation of mucosa membrane in the dental neck area. The specimens were examined by histological method under electronic microscope on the 3-rd, 5-th, 14-th and 28-th days of experiment.

It has been shown that cellular population of plasmocytes, lymphocytes, fibroblasts and mast cells take part in the inflammatory process.

In the areas of the microcirculation occurs transformation of endotheliocytes like papillas; the process of roughening of collagenous fibrils indicates their significant role in the inflammatory damage of gingiva.

**Key Words:** Experimental gingivitis, Soft tissue cells, Ultra structure

За последние годы вопросам этиологии, патогенеза и морфологических основ болезней пародонта посвящено большое число исследований [1, 2, 5, 8]. Интенсивно разрабатывается проблема ретракции десны [3, 4, 10] и электрокинетической подвижности ядер клеток буккального эпителия.

В этом направлении имеет значение оценка каждой клеточной популяции, участвующей в воспалительном процессе с использованием животных моделей [2, 3].

Исходя из вышесказанного, целью данного исследования явилась детальная оценка морфологической картины патологического процесса и клеточного состава мягких тканей десны на модели экспериментального гингивита.

**Материалы и методы.** Исследованию образцы ткани десны от 50 крыс – белые, беспородные лабораторные, с исходной массой тела 120 – 160 гр., у которых вызывали экспериментальный гингивит методом наложения шелковой лигатуры на десну всех передних зубов после предварительного отслоения слизистой десны в области шейки зуба.

Контрольную группу составили 10 крыс, без видимых поражения зубов и десен, выдержавших 14-дневный карантин в виварии одновременно с экспериментальной группой. Все болезненные процедуры

выполнялись под легким эфирным наркозом. Животных забивали внутрибрюшинной инъекцией гексана 300 мг/кг спустя 12-24 часов, 3, 5, 14 и 28 суток после наложения лигатуры. Материал фиксировали 10% нейтральном формалине, заключали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, шиффреактивом. Материал использовался для количественной и качественной оценки клеточного состава собственно слизистой оболочки (ССО) десны. Материал для электронно-микроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (рН=7,3-7,4) с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO<sub>4</sub>, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в смес эпона. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме Reichert-OmU 3, контрастировали уранилацетатом на 70<sup>0</sup> спирте и раствором Рейнольдса, изучали в электронном микроскопе Tesla BS 500 при ускоряющем напряжении 80 кВ.

### Результаты и их обсуждение.

В многослойном плоском эпителии слизистой десны спустя 12-24 чс после операции обнаружены межклеточный отек, резкое полнокровие артериол и вену ССО, сиаз форменных элементов крови. Спустя 3-5 суток после операции в многослойном плоском эпителии отсутствуют ядра в клетках шиповатого слоя, базальная мембрана местами нечеткая, разлитая. В ССО сохраняют полнокровие и стазы, многие микрососуды расширены, отмечены очажки некрозов.

У животных забитых спустя 14 суток после операции, отмечается выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, очаги разрастания гранулярной ткани с большим количеством капилляров (рис.1).

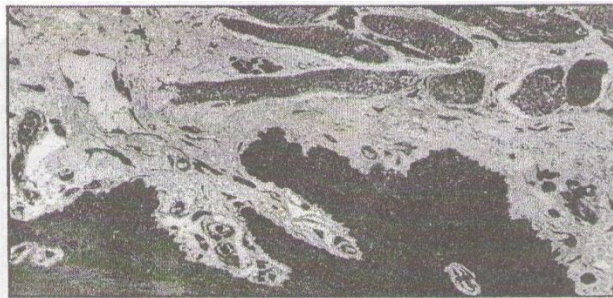


Рис. 1. Спустя 14 суток после моделирования гингивита. Разрастание грануляционной ткани с большим количеством капилляров ССО десны крысы. Окрашено гематоксилином и эозином. X 160

При электронно-микроскопическом исследовании слизистой десны на 1 сутки опыта встречаются крупные овальной формы эпителиоциты, контактирующие между собой цитоплазматическими мостиками.

В ССО встречаются крупные плазматические клетки с признаками активной функции (рис. 2), а также капилляры со стазом форменных элементов, периваскулярный отек. Эндотелиоциты крупные, с плотной цитоплазмой, выступают в просвет сосуда.

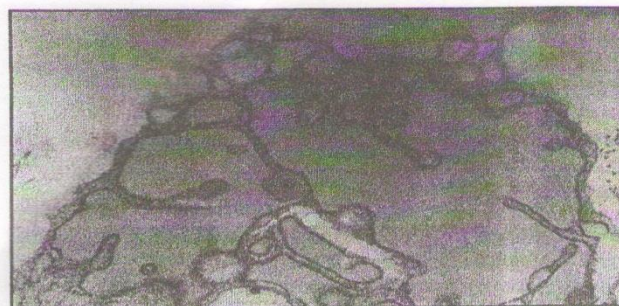


Рис. 2. 1-е сутки после моделирования гингивита. Участок цитоплазматической клетки из ССО десны крысы демонстрируют резко расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети с плотным аморфным содержимым. X 20000.

На 3-5-е сетки после моделирования значительное место в ССО занимают фибробласты, которые располагаются группами вдоль капилляров и окружены гипертрофированными коллагеновыми фибриллами. По ходу нарастания срока опыта до 14-и суток обнаруживаются все более широкие и обширные поля огрубевших фибрилл коллагена, окружающие кровеносный сосуд (рис.3).

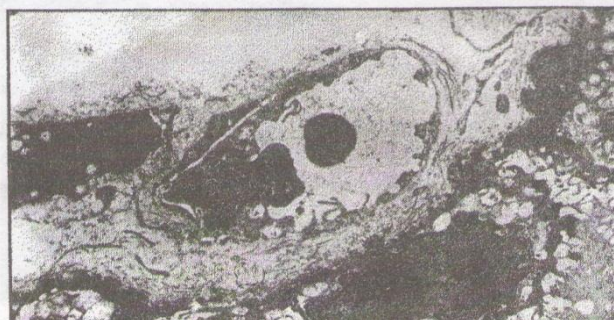


Рис. 3. 14-е сутки после моделирования гингивита. Фибробласты в окружении широкого поля фибрилл коллагена, плазмоллема эндотелиоцитов из стенки капилляра местами резко истончена, перикарион выбухает в просвет в виде сосочка. Базальная мембрана эпителия гомогенная, с четкой структурой полудесмосом, межэпителиальные щели расширены. X 9000.

Следует отметить, что по ходу эксперимента базальная мембрана многослойного плоского эпителия претерпевала значительную трансформацию: она становилась гомогенной, осмиофильной с резко очерченной структурой полудесмосом.

В многослойном плоском эпителии десны спустя 28 дней с начала опыта встречаются папилломатоз, а также очаговые разрастания сосочкового слоя ССО и врастания его в слой эпителия – картина, характерная для средней степени тяжести пародонтита [2], постоянно выявлялись участки ССО десны с небольшим числом капилляров, а также тонкостенные капилляры с расширенными просветами.

В сосудах микроциркуляторного русла наблюдаются эндотелиоциты с узкой осмиофильной цитоплазмой. Многие крупные эндотелиоциты, как и на 14-е сутки опыта, выступают в просвет в виде сосочков, способствуя престазу и стазу форменных элементов в просвете.

Таким образом, на ультраструктурном уровне в эпителиальном пласте слизистой десны наблюдаются нарушения в межклеточных соединениях и базальной мембране эпителия.

Коллагеновые волокна и фибробласты, начиная с 5 дня после операции и до конца наблюдения, являются ведущим звеном повреждения, занимают обширное пространство. Следует отметить тот факт, что на поздних сроках опыта (28 дней) доминирует плазмоциты, вытесняющие другие клеточные популяции. Они заполнены гипертрофированными мембранами зернистой цитоплазматической сети.

Во всех отделах микроциркуляторного русла происходит значительное изменение эндотелиоцитов, некоторые приобретают несвойственный им вид, трансформируясь в сосочки. Изъятия и колонии микробов свидетельствует об эволюции процесса в сторону утяжеления, хотя апоптотически измененных клеток практически нет.

Эти факты демонстрируют структурную основу редукции кровотока, который по данным Kerdvonbundit et al. [6], понижен в 3 раза по сравнению с нормой и соответствует стадиям воспалительных изменений. Shrout, Hildebolt и соавторы [9] не усматривают существенных различий между гингивитом и периодонтитом по данным "Mannwhitney U" теста у людей.

Наши данные о скоплении фибробластов, огрубении и гиперплазии фибрилл коллагена находятся в соответствии с данными Myrillas, Linden и соавт. [7], Л. М. Михалевой и соавт. [2], которые усматривают в гиперплазии фибробластов усиленную экспрессию интерлейкина-1  $\beta$  и интерлейкина-6, способствующих утолщению десны, нарушению перфузии и трофики слизистой в целом.

Таким образом, на модели экспериментального гингивита показано, что фибробласты, плазматические клетки и коллагеновые фибриллы играют ведущую роль в патогенезе данного патологического процесса, обуславливая, в совокупности собственно слизистой оболочки.

#### Литература:

1. ტატაშვილი ნ. ჰიპერტროფიული გინგივოპათიების პათოგენეზის სტრუქტურული საფუძვლები: ავტორეფ. დის... მედ. მშენ. კანდ. - თბ.: 2002. – 48 გვ.
2. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Шаповалов В.Д. Ультраструктурная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла десны при хроническом пародонтите // Архив патологии. – 2002. - №2. – С. 45-48.
3. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Шаповалов В.Д., Лусе Л.В., Ильина Н.И. Ультраструктурные аспекты клеточных популяции мягких тканей десны при хроническом воспалительном процессе // Архив патологии. – 2001. - №6. – С. 15-21.
4. Цепов Л.М., Левченкова Н.С., Золотарева О. Н. и др. Цитологические показатели и электрокинетическая подвижность ядер клеток буккального эпителия в оценке состояния пародонта // Стоматология. - 1999. - №78(3). – С. 7-8.
5. Kassab M.M.m Cohen R.E. The etiology and prevalence of gingival recession // J. Am. Dent. Assoc. – 2003. - #134. – P. 220-225.
6. Kerdvongbundit V., Vongsavam N., Soo-Ampson S. Microcirculation and micromorphology of healthy and inflamed gingival // Odontology. – 2003. - #9. – bP. 19-25.
7. Myrillas T.T., Linden G.J., Marley J.J., Irvin C.R. Cyclosporin A regulates interleikin-1  $\beta$  and interleikin-6 expression in gingival: implicatilns for gingival overgrowth // J. Periodontol. – 1999. - #70(3). – P. 294-300.
8. Shrout M.K., Hildebolt C.F., Potter B.J. Comparasion of protocols based on their abilities to use data extracted from disitized clinical radiographs to discriminate between patients with gingivitis and periodontitis // J. Periodontol. – 200. - #7. – P. 1750-1755.
9. Trombelli L. Periodontal regeneration in gingival recession defects // Periodontol. – 2000. - #19. – P. 138-150.
10. Vander Zee E., Vogels M.F., Oosterwald P. et al. reproductibility and accuracy of automated probe measurements of gingival and bone leels on stone casts following guided bone regeneration treatment // J. Clin. Periodontal. – 2004. - #31. – P. 318-323.

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМИНЕНИЯ МИКРОСОСУДОВ СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ – НА ФОНЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Галогре А.<sup>1</sup>, Цагарели З.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Стоматологическая клиника академии наук «Академиური-V» (Тбилиси, Грузия)

<sup>2</sup> Институт морфологии им. А.Н.Натишвили при ТГУ им. И.А.Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

Ел-почта: <sup>1</sup> [natsvlshvilinatia@gmail.com](mailto:natsvlshvilinatia@gmail.com) <sup>2</sup> [L\\_gogishvili@yahoo.com](mailto:L_gogishvili@yahoo.com)

#### РЕЗЮМЕ

Исследовали микроциркуляторное русло слизистой десны при состояниях, моделирующих изменение проницаемости стенки сосудов, что способствует миграции клеток и плазморагии.

Эксперименты выполнены на 3-х группах кроликов шиншилла – массой 1,7-2,5 кг: I – экспериментальный гингивит (10 животных); II – экспериментальная гиперхолестеринемия – кролики получали атерогенный рацион (0,3 г/кг холестерина) (10 животных). Спустя 2 месяца атерогенной диеты на фоне



гиперхолестеринемии воспроизводили гингивит; III – 10 кроликов – экспериментальная гиперхолестеринемия (контроль для II серии). IV серия – условно «норма» - 5 кроликов.

На основании светооптического и электронно-микроскопического исследования показано, что в экстрацеллюлярном матриксе и клетках слизистой десны, а также компонентах микроциркуляторного русла при гиперхолестеринемии имеют место значительные сдвиги.

Гиперхолестеринемия повреждает эндотелиоциты, субэндотелиальную зону, базальную мембрану и изменяет проницаемость. Контакт лимфоцитов и плазмочитов с сосудистой стенкой подтверждает триггерную роль сосудистого фактора в поражении пародонтального комплекса.

**Ключевые слова:** микроциркуляция десны, гиперхолестеринемия, гингивит, эксперимент, кролики

## MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF GINGIVA MICROV-VESSLES IN EXPERIMENTAL GINGIVITIS AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCHOLESTEROLEMIA

Galogre A.<sup>1</sup>, Tsagareli Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dental clinic "Academiuri-V" (Tbilisi, Georgia)

<sup>2</sup> A.Natishvili Institute of Morphology, (Tbilisi, Georgia)

E-mail: <sup>1</sup> [natsvlishviliinatia@gmail.com](mailto:natsvlishviliinatia@gmail.com) <sup>3</sup> [L\\_gogiashvili@yahoo.com](mailto:L_gogiashvili@yahoo.com)

### ABSTRACT

The study of mucosal gingival microcirculatory bed in conditions modeling the change of vascular wall permeability that promotes cell migration and plasmorrhagia. The experiments were made on 3 groups of chinchilla rabbits – body weight 1,7-2,5 kg; I – experimental gingivitis (10 animals); II – experimental hypercholesterolemia – the rabbits received atherogenic diet (0,3gr/kg of cholesterol) (10 animals). Two months after the atherogenic diet, gingivitis was modeled against the background of hypercholesterolemia (control for group II). IV series – conditionally named "normal" – 5 rabbits.

The light-optic and electron microscopic studies have revealed significant changes in extracellular matrix and gingival mucous cells as in microcirculatory bed components in hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia damages endotheliocytes, subendothelial zone, basal membrane and changes permeability. The contact of lymphocytes and plasmocytes with the vascular wall confirms the trigger role of the vascular factor in damaging of parodontal complex.

**Key Words:** gingival microcirculation, hypercholesterolemia, gingivitis, experiment, rabbits

Нарушение микроциркуляции (сосудистая теория) в настоящее время выделяется в самостоятельный фактор возникновения и прогрессии патологии пародонта.

Эндотелиальный (VEGF) и тромбоцитарный (PGF) факторы роста являются макромолекулами, регулирующими рост и проницаемость сосудов слизистой десны. Имеются данные о трансформации непрерывного, эндотелиального слоя стенки капилляров в тонкий, прерывистый с широкими щелями. Несмотря на многочисленные и одновременно противоречивые сведения о морфологии нарушения сосудистой проницаемости в слизистой десны при дистрофии и воспалении, также данные на светооптическом и ультраструктурном уровне крайне скудны.

Целью этого исследования явилось изучение на ультраструктурном уровне состояния сосудов микроциркуляторного русла десны при воздействиях, моделирующих патологию сосудистой проницаемости.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на кроликах шиншилла с исходной массой тела 1,7-2,5 кг. Проведены следующие серии опытов:

I серия – моделирование экспериментального гингивита наложением шелковой лигатуры на область десны всех передних зубов на наркотизированном животном с отслойкой пришеечной десны – 10 животных.

II серия – модель гиперхолестеринемии по методу Аничкова и Халатова. Животные получали атерогенный рацион (0,3 г/кг холестерин с овощами) в течение 2-х месяцев, после чего воспроизводили гингивит по вышеуказанной методике – 10 животных. Спустя 2 месяца атерогенной диеты у животных развиваются стойкая гиперхолестеринемия, жировые пятна и полосы в стенке аорты и коронарных артерий.

III серия – экспериментальная гиперхолестеринемия – 10 животных (контрольная группа для II серии).

IV серия – 5 животных того же пола и веса, без каких либо воздействия (условно «норма»). Всего в эксперименте использовано 35 животных.

Животные I серии были забиты спустя 28 дней после начала опыта, II серии – спустя 28 дней после моделирования гингивита на фоне 2-х месяцев пребывания на атерогенном рационе, III серии – спустя 2 и 3 месяца пребывания на атерогенном рационе. Контрольные животные были использованы в качестве группы сравнения. Животных выводили из опыта внутрибрюшинной инъекцией раствора гексалина 300 мг/кг.

Во всех сериях изучали ультраструктуру капилляров собственной слизистой оболочки десны (ССО). С этой целью материал фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (pH=7,3-7,4) с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO<sub>4</sub>, обезвоживали и заключали в смесь эпона.

Во II и III сериях с целью оценки стадии гиперхолестеринемии исследовали образцы брюшной аорты кроликов на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Эти данные служили в качестве контроля. Во всех случаях микроскопически отмечали изменения слоя стенки аорты, соответствующие стадии липоидозе интимы и субинтимального слоя.

Ультратонкие срезы слизистой десны готовили на ультратоме Reichert-OmU 3, окрашивали методом двойного контрастирования и исследовали в электронном микроскопе Tesla BS 500. Полутонкие срезы с тех же блоков, окрашенные толудиновым синим, использовали для предварительной ориентации.

**Результаты и их обсуждение.** При светооптическом исследовании полутонких срезов десны животных I серии опытов, на 28-й день моделирования гингивита определялись фокусы разрастания грануляционной ткани на фоне резкой гиперемии сосудов и стаза форменных элементов. Участки грануляционной ткани чередовались с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

На ультраструктурном уровне выявлялись измененные капилляры, в которых преобладают эндотелиоциты как с «темной», так и «светлой» цитоплазмой. Просвет некоторых капилляров выстлан как крупными, выпуклыми, так и уплощенными эндотелиоцитами. В просвете часто выявляются тромбоциты и дегранулированные лейкоциты. Базальная мембрана, в частности, ее неклеточный компонент имеет нечеткий контур. Среди обширного поля коллагена определяются тучные клетки (рис. 1).

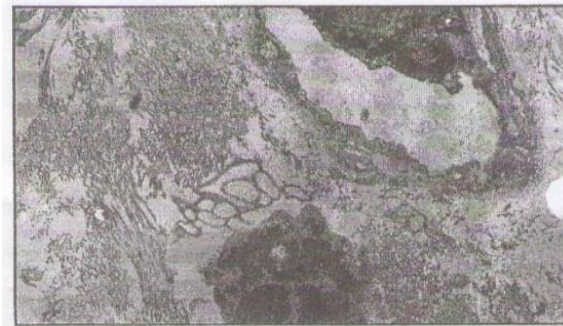


Рис. 1. I серия. ССО десны кролика спустя 2 дня после моделирования гингивита. Капилляр и тучная клетка замурованы среди обширных разрастаний грубых фибрилл коллагена. X 12 000

У животных II серии спустя 2 месяца пребывания на атерогенном рационе и 28 дней после моделирования гингивита на полутонких срезах ССО определялись тонкостенные капилляры с вакуолизированной эндотелиальной выстилкой, нередко некрозом и слущиванием эндотелия. Перикапиллярно присутствовал плотно окрашенный преципитат.

По данным электронно-микроскопического исследования в образцах ССО десны отмечается значительное уплотнение цитоплазмы большинства эндотелиоцитов стенки капилляров, уплотнения и расширения базальной мембраны, которая приобретала нечеткий, горбовидный контур. Нередко определялся микроклазматоз и клазматоз люминальной плазмолеммы эндотелия с захватом липидных частиц. В отличие от опытов I серии, на фоне гиперхолестеринемии усиливаются фибропластические реакции, что отражается на структуре неклеточного компонента базальной мембраны (рис. 2) в виде огрубения и резкой осмофильности коллагеновых фибрилл; последние нередко вплетаются в базальную мембрану многослойного плоского эпителия. Эпителиоциты также характеризуются своеобразием межклеточных контактов, а именно их расширением и разрывом мембранных стысков (рис. 3).



Рис. 2. II серия. ССО десны кролика спустя 2 дня после атерогенной диеты и 28 дней после моделирования гингивита. Микроклазматоз и клазматоз эндотелиоцитов. Гомогенная базальная мембрана капилляров содержит коллагеновые фибриллы в составе не клеточного компонента. X 12 000.



Рис. 3. III серия. ССО десны кролика спустя 2 дня от начала атерогенной диеты. Капилляр с истонченной эндотелиальной выстилкой, грубые фибриллы коллагена вплетаются в базальную мембрану многослойного эпителия. Базальные эпителиоциты имеют широкие межклеточные щели. X 6 000.

При анализе данных исследования в III серии опытов (экспериментальная гиперхолестеринемия) обращает внимание уменьшение количество профилей сосудов ССО, наличие дистрофических и некротических изменений, их распространенность. По сравнению с данными I и II серии опытов, чаще встречались эндотелиоциты с истонченной плазмолеммой, экструзиями люминальной поверхности и отслоением эндотелиоцитов от базальной мембраны, что ухудшало проницаемость стенки микрососудов, а выпячивания люминальной плазмолеммы создавали условия для ухудшения кровотока, стаза и агрегации форменных элементов крови в просвете (рис. 4).

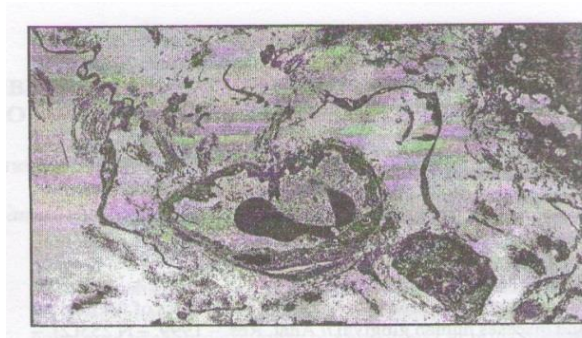


Рис. 4. III серия. ССО десны кролика спустя 2-х месяцев пребывания на атерогенной диете. Истонченные плазмолеммы эндотелиоцитов капилляров, люминальная плазмолемма эндотелиоцитов «формирует» экструзии. В просвете измененные эритроциты, фибробласты и их отростки погружены в фибиллы коллагена. X 6 000.

Полученные нами морфологические данные в разных экспериментальных условиях патологии в микроциркуляторного русла четко указывают на фундаментальную роль сосудистого микроокружения собственной пластинки слизистой оболочки десны в трофике эпителиального пласта и трансапиллярного обмена веществ. Наши наблюдения подтверждаются данными тех исследователей, которые изучали слизистую десны при нейрогенном воспалении десны у крыс на стрептозотоциновой модели диабета. Авторы отмечают изменения как в стенке капилляров, так и миелинизированных аксонах. Истонченные эндотелиоциты, их микроплазматоз одновременно с плазморрагией, утолщением и коллагенизацией базальной мембраны указывают на активную экспрессию цитокинов: фактора роста (VEGF), интерлейкинов-1 а и б фактора некроза опухоли (TNF-f), направленных на активацию процессов воспаления и иммунного ответа, что подтверждается очагами лимфоплазматических инфильтратов в нашем наблюдении.

Гиперхолестеринемия выполняет триггерную роль, усиливая процессы вакуолизации, некроза и спущивания эндотелиоцитов стенки капилляров, тем самым, способствует дистрофическим изменениям тканей пародонта.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Григорян А. С., Фролова О. А., Иванова Е. В. Морфогенез ранних стадии воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. – 2002. – N 81(1). – p. 19-25;
2. Kakauridze N., Kipshidze N., Tsagareli Z. The Ultrastructural Basis of Heart Failure in Experimental Atherosclerosis – Intern. Society of Heart Failure Management. – Vancouver: Canada. – 2000. – P. 11-15;
3. Майгуров А. А. Клинико-лабораторная характеристика течения кариеса зубов при заболеваниях пародонта различной тяжести: Автореф. Дис канд... мед. Наук. – Омск: 2000. 21 с.;
4. Caffesse R. G., de la Rosa M., Mjnf L. F. Regeneration of soft and hard tissues periodontal defects // Am. J. Dent. – 2002. – N 15(5). – p. 339-345;
5. Feher D., Gyorffi A., Fazekas A. Neurogenic inflammation of gingivalmucosal tissue in streptozotocin-diabetic rat // Arch. Physiol. Biochem. – 2001. N 109(3). P. 230-233;
6. Johnsson R. B., Serio F. G., Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases // J. Periodontol. – 1999. – N 70(8). – P. 848-852;
7. Marchetti C., Poggi P., Cornaglia A. I., Farina A., Rozzo S. Morfologic characteristics of initial lymphatics of the healthy and diseases human gingival // Anat. Res. – 1999. – N 255(2). – P. 175-179;
8. Wang P. L., Ohura K., Fujii T., Oido-mori M. et al. DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – v. 13. – N 305(4). – P. 970-973;
9. Yamazaki K., Nakajima T., Ohsawa J. Et al. Selective expansion of T-cells in gingival lesions of patients with chronic inflammatory periodontal disease // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – N. 120. – P. 154-161;
10. Zhao J. B., Meng H. X., Chen Z. B. The clinical observations and the measurements of gingival crevicular fluid volume during the experimental gingivitis // zhonghua kou qiang ju xue za zhi (China). – 2004. – N 39(1). – p. 42-44.

## ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЩЖ) В ДИАГНОСТИКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

ГАНИЕВА Г. <sup>1</sup>, ШАДЛИНСКИЙ В.Б. <sup>2</sup>, ИСАЕВ А.Б. <sup>3</sup>, ЦАГАРЕЛИ З.Г.<sup>4</sup>.

<sup>1,2,3</sup>Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии человека (Баку, Азербайджан)

<sup>2</sup>Институт морфологии им. А.Н.Натишвили при ТГУ им. И.А.Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

E-mail: 3 [agasamed\\_isayev@mail.ru](mailto:agasamed_isayev@mail.ru) 4 [L\\_gogiyashvili@yahoo.com](mailto:L_gogiyashvili@yahoo.com).

**Ключевые слова:** Щитовидная железа, FNA данные

## SIGNIFICANS OF SOLID THYROID NODULES FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OPTIMIZATION

GANIEVA G.<sup>1</sup>, SHADLINSKI V.<sup>2</sup>, ISAEV A.<sup>3</sup>, TSAGARELI Z.<sup>4</sup>  
<sup>1,2,3</sup>Azerbaijan Medical University (Baku);  
<sup>4</sup>A.Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi (Georgia)

E-mail: 3 [agasamed\\_isayev@mail.ru](mailto:agasamed_isayev@mail.ru) 4 [L\\_gogiyashvili@yahoo.com](mailto:L_gogiyashvili@yahoo.com).

### RESUME

Nodular of diffuse of the thyroid gland are more frequent in clinical practice in Georgia. Palpation of the thyroid gland during a routine physical examination is the easiest and least expensive method for their detection. According our data prevalence of the thyroid nodules is 7-61% of the general population depending on age, diagnostic method and region of Georgia. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is the most effective test currently used to distinguish between: 1. benign and malignant nodules, 2. autoimmune processes. The aim of this study was to investigate the FNAB results and postoperative histopathological, conclusion to compare the FNAB diagnostic value in nodular disease and autoimmune pathology. Main outcome: FNAB method is effective currently best method for different benign and malignant nodular forms of the disease but based on our data in 18% FNAB cannot reveal inflammation process. In this same time, FNA data controlled of ultrasound features is valuable for indentifying many malignant or potentially malignant thyroid nodules and performed to determine pre- and postoperative treatment.

**Key Words:** thyroid nodule, FNA data

Метод тонкоигольной аспирационной биопсии (FNA) разработан в 70 годах XX века и применяется как наиболее точный и сравнительно безопасный способ диагностики (4-6, 8, 10). Чувствительность и специфичность этого метода достигает 80%. С его помощью в сочетании с ультразвуковым исследованием (УЗИ) возможен точный морфологический диагноз при узловом образовании – до 70-80% случаев опухолевых и неопухолевых образований (7, 8). Исходя из вышесказанного, все пальпируемые узлы, кроме функционально автономных, нуждаются в FNA исследовании.

Тонкоигольной аспирационной биопсия (FNA) является первой до хирургической диагностической процедурой, применяемой в целях диагностики и последующего клинического мониторинга доброкачественных и малигнизированных узловых образований ЩЖ. Требования, предъявляемые к интерпретации данных FNA должны включать высокую специфичность, чувствительность и прогностическое значение. В настоящее время имеется немало биологических маркеров (Galectin-3, VEGF и CDGI), которые могут быть рекомендованы детализации результатов пункционной биопсии, учитывая тот факт, что до операции только 10% малигнизированных узлов подтверждаются данными FNA и УЗИ (1, 3, 9).

Злокачественные новообразования составляют 5% всех узловых образований ЩЖ, при этом злокачественная трансформация ЩЖ обнаруживается у 8-10% больных, которым произведены различные вмешательства на ЩЖ (2, 11). Основная часть злокачественных опухолей ЩЖ происходит из фолликулярного эпителия, из них 75% представляют высокодифференцированные варианты, остальные представлены менее дифференцированными анапластическими формами. В последней группе 10% представлены медуллярным раком, который развивается из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных С-клеток. Смертность при раке ЩЖ варьирует от 10% при высокодифференцированном раке до 50% при низкодифференцированном медуллярном раке, достигая 100% при анапластическом раке. По этой причине важную роль играет ранняя диагностика ЩЖ, так как она дает возможность биологического прогноза опухоли; кроме того, только малое количество узловых образований ЩЖ являются злокачественными, хирургическое лечение всех пациентов с узловым зобом, особенно на фоне аутоиммунного компонента нецелесообразно, приводит к дефекту функции, а иногда и к смертельному исходу.

**Цель исследования** - сравнение данных FNA материала и послеоперационного гистопатологического исследования.

#### Пациенты и методы исследования

Основная задача нашего исследования предполагала изучение узловых образований ЩЖ, поэтому в когортную группу были подобраны больные с III-IV степенью узлового и многоузлового зоба, всего 168 (99,4%) больных, из них 110 (65,86%) отрицали патологию ЩЖ среди членов семьи, а 46 (27,54%) отмечали различную патологию ЩЖ у близких родственников и членов семьи, иногда на протяжении нескольких поколений (вертикальная трансмиссия). Препараты FNA оценивались по следующим показателям:

существование коллоида, форма клеток и их расположение, строение ядра клетки и цитоплазмы, дополнительные показатели.

Диагностическими критериями для FNA при болезнях ЩЖ служили рекомендации Ассоциации американских клинических эндокринологов (AAACE – <http://www.ffce.com>) (табл.1). Случаев медуллярного и анапластического рака в нашем материале не наблюдалось.

Таблица 1

Диагностические критерии для тонкоигольной аспирационной биопсии при болезнях щитовидной железы

Цитологический диагноз	Коллоид	Расположение клеток	Ядра	Цитоплазма
Узловой коллоидный пролиферирующий зоб	от скудного до избыточного	монослой	пикнотическое	часто дифференцированный
Хронический тиреоидит	отсутствует	изолировано	дегенеративные и/или гиперпластические изменения	дегенеративные и/или гиперпластические изменения
Аденома	отсутствует или скудный	микрофолликулы, кластеры	увеличены, ядрышки	не выражена
Фолликулярный рак	чаще отсутствует	микрофолликулы, кластеры	увеличены, анизонуклеоз, ядрышки, атипия	не выражена
Папиллярный рак	отсутствует или скудный	монослой, сосочки, микрофолликулы	многоядерность включения, бороздки	различной выраженности

**Результаты исследования.** Анализ цитогрaмм ЩЖ показал, что особенные трудности представляет дифференциация фолликулярной аденомы и фолликулярного рака (фолликулярной опухоли) с аденоматозным зобом. Поскольку при вышеупомянутых случаях дифференцированная диагностика методами цитологического исследования пункционного аспирата невозможна, заключение чаще всего ограничивается решением вопроса: «опухоль – не опухоль» и «доброкачественная - недоброкачественная» гиперплазия.

При узловом коллоидном зобе чаще обнаружено большое количество коллоида, в то же время, малое количество коллоида, а иногда и вообще отсутствие его характерно для опухолевых и воспалительных заболеваний, а именно, тиреоидита Хашимото.

Сама форма и характер расположения клеток, также позволяют оценить особенности строения узла, в частности, детали строения цитоплазмы, клеточного ядра, наличие включений позволяют предположить новообразование. В нашем материале диагноз коллоидного доброкачественного узла, с использованием (FNA) был установлен в 157 (94,01%) случаях, в последствии подтвержденный постоперационно, фолликулярной аденомы – в 5 (2,99%), папиллярной аденокарциномы – 4 (2,39%), токсического зоба в 2 (1,1%) (табл.2).

Таблица 2

Диагноз, поставленный с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии	Послеоперационный гистологический анализ	Количество случаев
Узловой коллоидный зоб	Фолликулярная аденома	4 (2,39%)
Фолликулярная аденома	Узловой коллоидный зоб	2 (1,20%)
Фолликулярная аденома	Токсический узловой зоб	2 (1,20%)
Узловой коллоидный зоб с кистозной трансформацией	Коллоидный макромикрофолликулярный зоб	18 (10,78%)
Тиреоидит	Коллоидный макромикрофолликулярный зоб	2 (1,20%)

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях выявлено различие между данными FNA и послеоперационного гистологического исследования.

В нашем материале в 18% случаев данные FNA не позволяют поставить точный диагноз, особенно, в случае аутоиммунного тиреоидита; также надо принять во внимание неинформативные (неадекватные) пункции из-за полиморфизма и разрозненности тиреоидитов. В этих случаях результаты FNA надо оценивать вместе с другими клиническими показателями.

Типы операций при вышеописанных патологиях ЩЖ были следующие:

- субтотальная резекция конкретной доли (где был патологический процесс) или резекция вместе с перешейком – 51(30,54%);
- тотальная резекция конкретной доли – 5 (2,99%);
- экстирпация конкретной доли – 12 (7,19%);
- субтотальная резекция ЩЖ – 83 (49,70%);
- экстирпация ЩЖ – 4 (2,40%).

На основании проведенного исследования можно заключить, что при узловом образовании ЩЖ метод УЗИ с FNA представляет собой достаточно точный и эффективный метод дифференциальной диагностики. При подозрении на опухоль, а также при особенно больших размерах узла (более 4-х см) экстирпация железы является операцией выбора.

Таким образом, рутинное использование FNA под контролем УЗИ дает возможность свести к минимуму количество неоправданных тиреоидэктомий или еще более обширных операций, за счет чего можно снизить степень инвалидности больных и стоимость лечения. В то же время, FNA дает возможность быстро поставить диагноз неоплазии ЩЖ и определить объем дооперационного лечения и собственно вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганиева Г.М., Шадлинский Б.В., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г. – Параметры функциональных единиц щитовидной железы при диффузно-токсическом и узловом эутиреоидном зобе у населения приграничных районов Азербайджана и Грузии - *Georgian Medical News*, 2013, 5, 67-72.
2. Лукомский Г.И., Шулушко А.М., Семиков В.И. и др. Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы – *Хирургия*, 1999, №7, 4-8
3. Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Никобадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А., Квачадзе Т.И. – Экспрессия факторов роста в ткани зобоизмененной щитовидной железы: корреляция с клинико-морфологическими и электронномикроскопическими характеристиками – *Georgian Medical News*, 2011, 9, 33-39
4. Belfiore A., La Rosa G.L. – Fine-needle aspiration biopsy of thyroid – *Endocrinol. Met. Clin. North. Am.*, 2001, 30, 361-400
5. Belfiore A., Russo D., Singer R., Filetti S. – Graves disease, thyroid nodules and thyroid cancer - *Clin. Endocrinol.*, 2001, 55,711-8
6. Bonnema S.J., Bennedbaek F.N., Ladenson P.W. et al. – Management of the nontoxic multinodular goiter^ a North American survey – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 8, 112-7
7. Brander E., Vikinkoski V.P., Nicles J.I., Kivisaari L.M. – Importance of thyroid abnormalities detected at US screening a 5 years follow-up – *Radiology*, 2000, 215, 801-6
8. Cap J., Ryskat S., Reherkova P. et al. – Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view - *Clin. Endocrinol.*, 1999, 51, 509-11
9. De Alcantara Segura M.E., Vercosa de Magalhaes A. – Galectin-3 immunostaining in thyroid neoplasms – *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 2005, 41, 5, 116-21
10. Gharib H., Gotlner J.R. - Fine-needle aspiration biopsy specimens of the thyroid an appraisal – *Intern. Med.* , 1999, 118, 282-9
11. Li Volsi V.A. – *Surgical Pathology of the Thyroid* – In *Major Problems in Pathology* (Ed. J.K.Bennigton) (Philadelphia: W.B. Saunders Company) 1990, vol. 22
12. Yunus M., Almed Z. – Significance of ultrasound features in predicting malignant solid thyroid nodules: Need for fine-needle aspiration – *JPMA*, 2010, 8, 102-8