

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

№ 9 (150) Сентябрь 2007

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 9 (150), 2007**

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ-НЬЮ-ЙОРК**

“**Georgian Medical News**” is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

“**Georgian Medical News**” is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” and “*Medical and Health Care Serials in Print*”. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

“**Georgian Medical News**” - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

“**Georgian Medical News**” является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

“**Georgian Medical News**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферированы в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

“**Georgian Medical News**” - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

“**Georgian Medical News**” წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

“**Georgian Medical News**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” და “*Medical and Health Care Serials in Print*”. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,  
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,  
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

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

[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,  
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)225418,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@aol.com](mailto:nikopir@aol.com); [gmn@caucasus.net](mailto:gmn@caucasus.net)

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

**CONTACT ADDRESS IN TBILISI**      Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor

Phone: 995 (32) 39-37-76  
995 (32) 22-54-18  
995 (32) 39-47-82

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

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

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

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

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

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

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

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

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

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

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

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

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

**აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.**



Содержание:

<b>Tsitsiashvili E.</b> APPLICATION OF SPECIAL COMPUTER PROGRAMS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF AMBLYOPIA .....	7
<b>Алексиади Э.Р., Шабуршвили Т.Ш.</b> ПЕРОРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПИРАМИЦИНА ДЛЯ ПРЕВЕНЦИИ РЕТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ .....	11
<b>Chkonia E., Tsverava L.</b> INVESTIGATION OF EXPLICIT VERBAL MEMORY IN PATIENT WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES .....	14
<b>Кенчадзе В.Г., Чкониа Е.Д.</b> КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТШИЗОФРЕНИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ .....	17
<b>Вашадзе Ш.В.</b> ИНСОМНИЯ, СЕРОТОНИН И ДЕПРЕССИЯ .....	22
<b>Inasaridze K., Della Sala S., Logie R.H.</b> THE TBILISI PAPER AND PENCIL DUAL-TASK .....	24
<b>Tsutomu Nishimura, Kaneo Mohri, Harue Tada, Junichi Yamada, Masahiro Suzumura, Masanori Fukushima</b> MICROTESLA EXTREMELY LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELDS MAY AMELIORATE HYPERTENSION .....	30
<b>Кипиани Н.В., Кучухидзе Дж.К., Чичуа З.Дж., Кипиани В.А., Датунашвили И.В.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ТОПОЛЯ POPULUS NIGRA В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА .....	35
<b>Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Н.В., Петриашвили Т.Г.</b> МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА .....	38
<b>Адеишвили-Андгуладзе Л.В., Махарадзе Р.В., Курцикидзе М.Ш., Абуладзе Н.Б., Кинцурашвили К.М.</b> РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КЛОФЕЛИНА .....	46
<b>Khodeli N., Partsakhashvili J., Chkhaidze Z., Sologashvili T., Metreveli L.</b> EXPERIMENTAL STUDY OF THE NEW BLOOD PUMP FOR THE HEART-LUNG BYPASS MACHINE .....	50
<b>Ангелава Н.А., Гоголаури М.И., Гоголаури Л.И., Пирицхалайшвили Н.Н., Окуджава М.В.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНА В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ .....	53

**Антелава Н.А., Гонгадзе Н.В., Гоголаури М.И.,  
Кезели Т.Д., Пачкория К.З.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ  
ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО  
ФЕРМЕНТА – КАПТОПРИЛА И АНТАГОНИСТА АНГИОТЕНЗИН-2  
РЕЦЕПТОРОВ – ЛОЗАРТАНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У КРОЛИКОВ ..... 57

HAYKA

APPLICATION OF SPECIAL COMPUTER PROGRAMS  
FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF AMBLYOPIA

Tsitsiashvili E.

Georgian National Center of Ophthalmology and Neurology, Tbilisi

Under amblyopia one ought to understand a variety by origin forms of reduction of vision the reason for which are functional disorders of the visual analyzer with no changes in the fundus of the eye and without any organic affections of the visual pathways and centers [7,9,10]. At the present time, the pathophysiological mechanisms of amblyopia remain a puzzle. Numerous anatomical and physiological investigations on the visual pathways in experimental animals and humans indicate that: in amblyopia there occurs disturbance of neuronal interactions at all levels of the visual system [8,11]. Diagnostics and adequate treatment of amblyopia remains so far a topical problem in clinical ophthalmology.

The objective of our investigation was to estimate functional state of the visual system and efficiency of treatment of amblyopia of varying degree by means of special computer programs.

**Materials and methods.** Clinical researches were based on the analysis of results of 317 patients (410 eyes) with anisometric (120 patients-120 eyes), disbinocular (127 patients-150 eyes) and refractive (70 patients-140 eyes) amblyopias of different degrees at the age from 5 to 17 with visual acuity from 0.05 up to 0.5 on the amblyopic eye, with the symptoms of functional disturbance (table 1).

Table. The thresholds ( $M$ -medium $\pm m$ -standard mean error) for spatial contrast sensitivity SCS to achromatic (A) and chromatic (R-red, G-green, B-blue) patterns of various frequencies (0.5-22.0 c/degree) and indices ( $M\pm m$ ) of sensorimotor reaction time SMRT (msec) to achromatic (A-on lighter than background, A-off darker than background) and to unsaturated chromatic (R,G,B) stimuli in 1°, 5°, 10° from the center. I control group (healthy children  $n=40$ ) and II group (patients with amblyopia  $n=410$ )

		Thresholds ( $M\pm m$ ) SCS			Indices ( $M\pm m$ ) SMRT						
		0.5-2.0	4.0-8.0	10.0-16.0	A-on A-off R G B						
I $n=40$	A	40.4 $\pm$ 2.2	41.6 $\pm$ 2.0	14.1 $\pm$ 2.1	1°	0.25 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.06	
	R	38.2 $\pm$ 2.4	38.5 $\pm$ 2.4	16.1 $\pm$ 1.9		5°	0.27 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.08	0.28 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.07
	G	39.8 $\pm$ 2.5	38.4 $\pm$ 2.0	18.3 $\pm$ 2.2		10°	0.27 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.06
	B	36.7 $\pm$ 1.9	33.8 $\pm$ 2.3	16.4 $\pm$ 2.1							
II $n=410$	A	40.3 $\pm$ 2.1	41.5 $\pm$ 2.1	14.4 $\pm$ 1.9	1°	0.69 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.07	
	R	38.0 $\pm$ 2.2	38.4 $\pm$ 2.4	10.8 $\pm$ 2.0		5°	0.67 $\pm$ 0.08	0.67 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.09	0.28 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.06
	G	39.5 $\pm$ 2.5	38.2 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 1.9		10°	0.68 $\pm$ 0.06	0.68 $\pm$ 0.08	0.27 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.08
	B	36.0 $\pm$ 2.0	33.2 $\pm$ 2.4	11.3 $\pm$ 2.1							

Decrease in achromatic and color spatial contrast sensitivity in the domain of high and middle frequencies; decrease in contrast sensitivity-activity of on-off channels of the retinal cone system; normal sensitivity to saturated colors; decrease in color sensitivity to unsaturated, red and green colors; dramatic changes in color (red and green) sensitivity in the paracentral zone (5-10) of the retina and also 20 healthy children - 40 eyes.

In addition to routine ophthalmologic methods of research, we also used the special computer programs for diagnosis: «eYe» (Belezerov A.E.) for determination of the degree of deviation, the character of correspondence of the

retinas and functional scotoma; «TEST» («MEKO»-Elkhov V.A., Rosenblum U.Z., et al.) for objective measuring of some stereoscopic vision parameters (horizontal and vertical phoria, fusion reserves, fixation disparity, stereoscopic visual threshold, etc.); «ZEBRA» (Shamshinova A.M., Belezerov A.E.) psychophysical method of visiocontrastometry for determination of the topography of achromatic and color spatial contrast sensitivity. On the monitor of IBM-compatible computer vertical or horizontal sinusoidal lattice-pattern of alternating dark and light achromatic or color (red, green and blue) parallel bands of various spatial frequency from 0.5-22.0 c/degree are shown to the patient from the distance of 2 m. The field of

study is 6. For each spatial frequency a minimal contrast of the pattern is found at which it remains visible [2,6]; «OFF-ON» (Shamshinova A.M., Petrov A.S.) the psychophysical method of static campimetry for the topography of contrast and color sensitivity in the central and para-central zones of the retina. Contrast sensitivity in response to achromatic stimuli lighter and darker than the gray background. Color sensitivity in response to saturated and unsaturated color stimuli of different wave length and brightness on the color contrast and gray backgrounds. Changes in the color and contrast sensitivity were determined in terms of the alteration of sensorimotor reaction time at each examined point of visual field [5].

We also used the special computer programs for treatment of amblyopia: «eYe» («Shooting-gallery», «Chase», «Crosses» and «Spiders»- Belezerv A.E.). In the games «Shooting-gallery» and «Chase» two local objects on the computer's black background are used as a stimulus. The objects are simple geometric figures, brightness, color, stationary and movable. In the games «Crosses» and «Spiders» stimulus is the pattern that occupies the whole area of the screen, but has two prominent local areas which by the plot of the game are associated with the visual task. Possibility of reduction of the stimulus contrast is provided for. The colors of images may be achromatic or opponent: black and white, red and green, yellow and blue [3,4]; and also «KONSTR» («MEKO»).

For the restoration of binocular vision we used «eYe» and «Contour» (Belezerv A.E.) [4], they are based on color haploscopy, «UFO» and «SHOW» («MEKO») are based on phasic haploscopy.

The methods for restoration of binocular vision are based on the principles of orthoptics and diploptics. A crucial moment in the maintenance of stimulus specificity during recovery and development of binocular vision is the separation of visual fields of the right and left eye, the possibility to represent at the same time on the screen different images to both eyes. The patient does the exercises in the programs «eYe» or «Contour», wearing glasses with red and blue filters. Binocular exercises in the program «eYe» fall into three groups – exercises for coincidence of images of two or many objects, exercises for fusion and training of fused reserves. The patient does the exercises in the programs «UFO» and «SHOW» wearing liquid crystal glasses. When the electric impulse passes through the plastins of the glasses in a definite frequency-phase regime transparency of glasses is changed, one glass (for instance the right) will be transparent and the other (left) at this moment nontransparent. Thus, a separate demonstration of images to the left or to the right eye in turn is obtained for patients being unaware and creates the conditions of binocular perception close to natural ones without any additional separation of vision fields. The

patient performs entertaining depth exercises (hitting the aim). On the screen of the computer («MEKO») appear two similar but disparately located pictures for both eyes what creates the effect of depth. In the process of exercise the patient is shown successively pictures of higher level complexity (by means of nearing of paired pictures, reducing the thresholds of depth), what contributes to an increase of acuity of depth vision [1]. Statistical analysis of results was performed with statistical method «ANOVA».

**Results and their discussion.** The patients performed individually assigned exercises on the computer. Treatment course lasted 10 days. Interval between the courses was 1.5-3 month during 1 year. As in the majority of patients monocular fixation of the amblyopic eye was central and stable, the criteria for assessment of treatment efficiency was elevation of visual acuity, improvement of spatial contrast and color sensitivity. After treatment visual efficiency by Snell-Sterling increased by 17% (visual acuity increased from 0.05 to 0.1) in 75 eyes (18% of cases), by 46% (from 0.05 to 0.2) in 125 eyes (30% of cases), by 6% (from 0.3 to 0.4) in 70 eyes (16.5% of cases), by 8% (from 0.4 to 0.5) in 60 eyes (14% of cases), by 16% (from 0.5 to 1.0) in 90 eyes (21.5% of cases); spatial contrast sensitivity increased at all spatial frequencies, on an average 1.4 times; on-off contrast sensitivity increased on an average 1.5 times; color sensitivity improved on an average 1.7 times.

Once visual acuity reached 0.4, the second stage of treatment was started. Essential criteria for the estimation of treatment efficiency for the restoration of binocular vision by the special computer methods were the state of fusion, fusion reserves, character of binocular vision (using 4-point color test), angle of squint by Hirshberg. Before treatment in all patients visual acuity worse than the seeing eye was no less than 0.4 with correction, position of the eyes symmetric or near to it (angle of squint by Hirshberg no more than 15°). Taking into account the state of monocular and binocular functions the patients performed on the computer individually selected exercises for coincidence of images, fusion and development of fusion reserves. Before the treatment 32 patients had (simultaneous) stable double vision, 18 patients- binocular nonstable, 177 patients - monocular.

After treatment the results were as follows: simultaneous-stable double vision was maintained in 95 patients, binocular instable in 52 patients, in 80 patients appeared binocular stable vision. Before treatment not a single patient had binocular vision, after treatment in 80 patients vision has become binocular stable and in 52 patients-binocular instable. Of 127 patients with the angle of squint 7-15° the angle reduced in 27% up to 0°, by 5-7° in 25%; by 3-5° in 41% and 7% remained unchanged. In 75% out of 132 patients with

bifoveal fusion without fusion reserves these reserves emerged. In 89 patients with bifoveal fusion with fusion reserves, these reserves increased on an average by 5-6°.

The computer treatment programs stimulate the macular area by images exerting influence on different channels of the visual system that are sensitive to the temporal and spatial, brightness and color contrast, as well as to movement. The methods are realized as computer games combining specific visual stimulation with nonspecific excitation of the visual cortex through the association zones, as well as with adaptation of stimulation to the degree of reduction of visual functions. The game task prompts to localize the objects, fix and accommodate, stimulates activity of the central regions of the visual analyzer, develops senso-motor connections.

Diagnostical computer methods enable quantitative estimation of the functional state of different channels of the visual system (based on the data of spatial contrast, light, color and contrast sensitivity); pathophysiologically substantiated computer methods for the treatment of amblyopia and restoration of binocular function are characterized by a high efficiency according to all accepted criteria for the evaluation of the functional state of the visual system; the patients thanks to the game character and diversity of exercises show interest in the treatment; the methods mentioned above may be actively applied in clinical practice.

## REFERENCES

1. Аветисов Э.С., Кашенко Т.П., Ячменева Е.И., Григорян А.Ю., Шапиро В.М., Белозеров А.Е., Елхов В.А., Кондратьев Н.В. Использование компьютерных аппаратно-программных комплексов "еУе" и "жидкокристаллические очки - компьютер" при монокулярных и бинокулярных нарушениях зрения. Человек в большом городе XXI века: Тезисы докладов международного конгресса по проблемам окружающей среды и урбанизации. М.: 1998; 63-64.
2. Белозеров А.Е. Глаз и компьютер. Визуализация в клинике 2001; 18: 30-33.
3. Белозеров А.Е. Патологические основы методов функциональной диагностики и лечения в комплексе программ "Окулист". Труды международного симпозиума 18-20 декабря 2001. М.: МЗ РФ, МНИИ ГБ им. Гельмгольца: 214 215.
4. Белозеров А.Е., Розенблюм Ю.З. Применение компьютера для исследования и тренировки зрительных функций. Вестник оптометрии 2002; 1: 15-20.
5. Шамшинова А.М., Яковлева А.А., Романова У.В. Клиническая физиология зрения. М.: ПБОЮЛ; 2002: 133-150.
6. Шелепин Ю.Е., Колесникова Л.Н., Левкович Ю.И. Визоконтрастометрия. Л.: Наука; 1985: 102.

7. Ciuffreda K.J., Levi D.M., Selenow A. Amblyopia. Basic and clinical aspects. Boston; L., Singapore: Butterworth-Heinemann; 1991:507.
8. Donahue S.P., Wall M., Kutzko K.E et al. Automated Perimetry in amblyopia a generalized Depression. Elsevier Science IINC All Rights reserved 1999; 312-321.
9. Kanski J. Clinical Ophthalmology. Edinburg – London – New York – Oxford. International Edition: 2007; 79-89.
10. Putteman A., Deconinck H. Amblyopia due to ametropia. Bull. Soc. Belge. Ophthalmol.-1994.- Vol. 253 .- P. 99-102.
11. Shan Y., Moster M.L., Roemer R.A. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometric amblyopia. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 2000; 37 (2): 73-78.

## SUMMARY

### APPLICATION OF SPECIAL COMPUTER PROGRAMS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF AMBLYOPIA

**Tsitsiashvili E.**

*Georgian National Center of Ophthalmology and Neurology, Tbilisi*

Under amblyopia one ought to understand a variety by origin forms of reduction of vision the reason for which are functional disorders of the visual analyzer with no changes in the fundus of the eye and without any organic affections of the visual pathways and centers. At the present time, the pathophysiological mechanisms of amblyopia remain a puzzle. Diagnostics and adequate treatment of amblyopia remains so far a topical problem in clinical ophthalmology.

The objective of our investigation was to estimate functional state of the visual system and efficiency of treatment of amblyopia of varying degree by means of special computer programs.

Clinical researches were based on the analysis of results of 317 patients (410 eyes) with anisometric (120 patients-120 eyes), disbinocular (127 patients-150 eyes) and refractive (70 patients-140 eyes) amblyopias of different degrees at the age from 5 to 17 with visual acuity from 0.05 up to 0.5 on the amblyopic eye, with the symptoms of functional disturbance: decrease in achromatic and color spatial contrast sensitivity in the domain of high and middle frequencies; decrease in contrast sensitivity of on-off channels of the retinal cone system; normal sensitivity to saturated colors; decrease in color sensitivity to unsaturated, red and green colors; dramatic changes in color (red and green) sensitivity in the paracentral zone (5°-10°) of the retina and 20 healthy children-40 eyes.

In addition to routine ophthalmologic methods we also used the special computer programs for diagnostics and adequate treatment of amblyopia: «ZEBRA»; «OFF-ON»; «eYe» («Shooting-gallery», «Chase», «Crosses», «Spiders»); «Contour»; «МЕКО» («KONSTR», «UFO», «SHOW»). Statistical analysis of results was performed with statistical method «ANOVA».

Diagnostical computer methods enable quantitative estimation of the functional state of different channels of the visual system (based on the data of spatial contrast, light, color

and contrast sensitivity); pathophysiologically substantiated computer methods for the treatment of amblyopia and restoration of binocular function are characterized by a high efficiency according to all accepted criteria for the evaluation of the functional state of the visual system; the patients thanks to the game character and diversity of exercises show interest in the treatment; the methods mentioned above may be actively applied in clinical practice.

**Key words:** amblyopia, optic system, on-off cone system, psychophysiology.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АМБЛИОПИИ

Цициашвили Э.А.

*Национальный центр офтальмологии и неврологии, Тбилиси*

Под амблиопией следует понимать различные по происхождению формы понижения зрения, причиной которых являются функциональные расстройства зрительного анализатора без изменений глазного дна и каких-либо органических поражений зрительных путей и центров. Патологические механизмы амблиопии по сей день остаются неразгаданными. Патологически обоснованное адекватное и эффективное лечение амблиопии является актуальной проблемой клинической офтальмологии.

Цель исследования - выявление специфических симптомов функциональных нарушений зрительной системы и оценка эффективности лечения разной степени амблиопии с использованием специальных компьютерных программ. Клинические исследования базировались на анализе результатов 317-и больных (410 глаз) в возрасте от 5 до 17 лет с остротой зрения в пределах 0.05-0.5 на амблиопичном глазу, в том числе с анизометропической амблиопией - 120 глаз, с трабизмической - 150 глаз, с рефракционной - 140 глаз.

Контрольную группу составили 20 здоровых детей - 40 глаз. Помимо стандартных офтальмологических методов нами использованы специальные компьютерные программы для диагностики: «ZEBRA»; «OFF-ON» и для лечения амблиопии: «eYe» («Shooting-gallery», «Chase», «Crosses», «Spiders»); «Contour»; «МЕКО» («KONSTR», «UFO», «SHOW»).

Диагностические компьютерные методы дают возможность количественной оценки функционального состояния различных каналов зрительной системы (согласно данным пространственно-контрастной, световой, цветовой и контрастной чувствительности); патологически обоснованные, компьютерные методы лечения амблиопии и восстановления бинокулярных функций характеризуются высокой эффективностью по всем принятым критериям оценки функционального состояния зрительной системы; пациенты благодаря игровому характеру и разнообразию упражнений проявляют интерес к лечению; вышеупомянутые методы могут активно применяться в клинической практике.



## ПЕРОРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПИРАМИЦИНА ДЛЯ ПРЕВЕНЦИИ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Алексиади Э.Р., Шабуршвили Т.Ш.

*Сердечно-сосудистая клиника г. Тбилиси*

Возникновение рестеноза является одной из актуальных проблем чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА). Причиной возникновения рестеноза после эндоваскулярного лечения коронарных артерий является местная неоинтимальная пролиферация в ответ на механическое повреждение интимы и медиа артерии при установке стента [3]. Каскад патогенетических реакций, направленный на восстановление целостности стенки сосуда спустя 3-6 месяцев после стентирования, приводит к эластическому ремоделированию просвета артерий, т.е. повторному сужению сосуда. Стенты с лекарственным покрытием, локально действующие на интиму пораженного сосуда при помощи дозированного выделения препарата цитостатического действия, снижающего уровень митоза и миграции мышечных клеток, приводят к снижению гиперплазии интимы на поверхности стента. В последние годы активное использование стентов, покрытых сиролимусом или паклитакселем, значительно снизило частоту развития внутривенного рестеноза (ВСР) [1,7]. По данным исследований RAVEL, TAXUS, ELUTES, SIRIUS частота развития рестенозов при использовании покрытых стентов в группе пациентов с высоким риском рестенозов составляет около 5% [4-6]. Однако, широкое использование стентов с лекарственным покрытием способствует накоплению новых данных, которые, несмотря на значительное улучшение отдаленных результатов при применении стентов с лекарственным покрытием, свидетельствуют о сохранении повышенного риска тромбоза стента. Это требует пролонгирования антитромбоцитарной терапии, что повышает риск развития кровотечений и общую стоимость лечения.

Альтернативным решением проблемы внутривенных рестенозов явилось пероральное назначение антипролиферативных препаратов при установлении непокрытых стентов. Проведенные исследования перорального применения рапамицина (ORAR II, ORBIT, OSIRIS) [2,8-10] установили снижение частоты рестенозов.

В нашем исследовании был использован препарат спирамицин из группы 16-циклических макролидных антибиотиков с уникальными антипролиферативными и иммуносупрессивными свойствами, блокирующий миграцию гладкомышечных клеток, процесс воспаления и препятствующий аутоиммунному повреждению тканей.

Целью исследования явилось определение влияния спирамицина per os на частоту возникновения внутривенного рестеноза при установлении непокрытых стентов.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 73 пациента с перенесенным инфарктом миокарда (1 месяц) и единственным поражением сосуда. За 3 суток до проведения вмешательства пациентам назначали стандартную антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелем (плавикс). Стентирование проводилось по стандартной технике стентами Clear Flex (Ireland) с соотношением диаметра стента к диаметру сосуда 1:1. Длина стентов составила  $17,1 \pm 3,2$  мм, диаметр -  $2,74 \pm 0,42$  мм. После проведения стентирования пациенты были распределены на 2 группы. Первую группу составили 42 пациента, которые принимали 75 мг клопидогреля в день в комбинации с 100 мг аспирина; вторую - 31 пациент, получавший аспирин+клопидогрель+спирамицин (по 1 таблетке 3.000.000IU в день в течение 6-и недель). Во второй группе 12 пациентов были с диабетом, у 14-и отмечался длинный стеноз ( $24,3 \pm 4,5$  мм).

Повторная коронарография была выполнена спустя 6 месяцев и 1 год после имплантации. Средний диаметр сосуда у пациентов составлял  $3,2 \pm 0,4$  мм в первой группе и  $3,1 \pm 0,3$  мм во второй группе. Ангиографический рестеноз определялся как  $>50\%$  остаточного стеноза в пораженном сосуде. Позднее сужение просвета вычислялось как разница между минимальными диаметрами просвета сосуда до и после стентирования.

**Результаты и их обсуждение.** На протяжении 12-и месяцев наблюдения большие сердечные осложнения (смерть, острый инфаркт миокарда с Q зубцом и без Q зубца) не развились ни у одного пациента ни I, ни II групп. В I группе у 6-и (14%) пациентов отмечались приступы стенокардии (II-III ФК), у 4-х (9,5%) явления сердечной недостаточности II (NYHA). У пациентов II группы этих осложнений не наблюдалось. После повторной коронарографии частота рестеноза в I группе преобладала по сравнению со II группой (таблица), при этом у 6-и пациентов в 99% наблюдалось сужение просвета (TIMI I-II). Развившийся ВСР у пациентов II группы отличался диффузностью, однако не приводил к полной окклюзии просвета, несмотря на наличие таких риск-факторов рестеноза как диабет, длинный стеноз и артерии малого калибра.

Таблица. Сравнительная оценка полученных отдаленных результатов

Частота рестеноза	I группа	II группа	p
Спустя 6 месяцев	14,3%	6,4%	<0,001
Спустя 1 год	4,8%	3,2%	<0,01
Большие сердечные осложнения (12 месяцев)	0	0	



Рис. 1. Исходная ангиограмма правой коронарной артерии (ПКА)



Рис. 2. После успешной имплантации стента в правую коронарную артерию

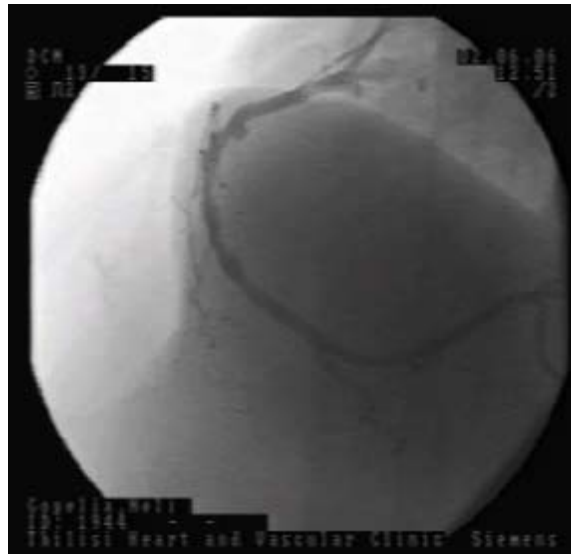


Рис. 3. Контрольная коронарография спустя 6 месяцев; отмечается полная проходимость правой коронарной артерии, признаки рестеноза отсутствуют

Таким образом, пероральное применение спирамицина существенно снижает ангиографическое и клиническое проявления рестеноза у пациентов при использовании непокрытых стентов и может использоваться для профилактики рестенозов наравне с покрытыми стентами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Colombo A., Spanos V. Using intravascular ultrasound

with drug-eluting stents. What have we learnt so far? *Minerva Cardioangiol.* 2003; 51 (5): 493-511.

2. Hausleiter J., Kastrati A., Mehilli J. et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in stent restenosis. The Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In stent Stenosis trial (OSIRIS). *Circulation* 2004; 110: 790-795.

3. Hoffmann R., Mintz G.S., Dussallant G.R. et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intra-

vascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.  
4. Holmes D.R. Jr., Leon M.B. Moses: Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial. *Circulation* 2004; 110 (5): 508-514.

5. Kaluza G.L., Gershlick A.H. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Amer. J. Cardiology* 2004; 94 (2): 99-201.

6. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1773-1780.

7. Serruys P.W., Smits P.C. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J. Amer. Coll. Cardiology* 2003; 41 (2): 184-189.

8. Waksman R., Ajani A., Pichard A. et al. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions. The Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1386-1392.

9. Rodriguez A., Rodriguez-Alemparte M., Vigo C. et al. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stent therapy. Results of the Argentina single center study (ORAR Trial). *Heart* 2005; 91: 1433-1437.

10. Rodriguez A., Fernandez-Pereira C., Rodriguez-Alemparte M. Oral rapamycin in the treatment of diffuse proliferative in-stent restenosis in a patient with small reference vessel. *J. Invas. Cardiol.* 2003; 15: 515-518.

## SUMMARY

### ORAL SPIRAMYCIN FOR PREVENTION OF RESTENOSIS IN CORONARY ARTERIES

**Aleksiadi E., Shaburishvili T.**

*Heart and Vascular Clinic, Tbilisi, Georgia*

Restenosis is the main problem of percutaneous coronary intervention (PCI). We investigated influence of oral Spiramycin (oral 16- cyclic macrolide antibiotic) on restenosis rate after uncovered metal stents implantation. 73 patients with acute myocardial infarction (1 month) and one vessel lesion were divided into two groups. The first group composed of 42 patients, were treated with 100 mg aspirin +75 mg clopidogrel per day. The second group composed of 31 patients (12 patients were diabetic and 14 had long stenosis) received aspirin+clopidogrel+spiramycin (one tablet - 3.000.000 IU per day during 6 weeks). Mean vessel diameter in first group patients was 3,2±0,4 mm; in second group patients was 3,1±0,3 mm. Angiography was performed twice: after six months of stent implantation and after an year of stent implantation. At 12-month follow up there were no major adverse cardiac events in both groups. Restenosis rate was signifi-

cantly higher in the first group of patients (14,3% vs 6,4%; p<0,001; 4,8% vs 3,2% p<0,01).

Oral administration of spiramycin for prevention of restenosis is safe and cost-effective in case of uncovered metal stents.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, restenosis, uncovered metal stents, spiramycin.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРОРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПИРАМИЦИНА ДЛЯ ПРЕВЕНЦИИ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

**Алексиади Э.Р., Шабуршвили Т.Ш.**

*Сердечно-сосудистая клиника г. Тбилиси*

Применение покрытых стентов значительно снизило частоту возникновения такого осложнения чрескожной коронарной ангиопластики как рестеноз. Однако, согласно последним данным, использование покрытых стентов приводит к развитию поздних тромбозов в стенте. Пероральное применение антипролиферативных препаратов является альтернативой использованию покрытых стентов.

Мы исследовали влияние спирамицина пер ос на частоту возникновения внутривентрикулярного рестеноза при установлении непокрытых стентов.

73 пациента с перенесенным инфарктом миокарда (1 месяц) и единичным поражением сосуда после проведения стентирования были распределены на 2 группы.

I группу составили 42 пациента, которые принимали 75 мг клопидогреля в день в комбинации с 100 мг аспирина, вторую - 31 пациент, получавший аспирин +клопидогрель +спирамицин (по 1 таблетке 3.000.000IU в день в течение 6-и недель). Во II группе 12 пациентов было с диабетом, у 14-и отмечался длинный стеноз. Средний диаметр сосуда у пациентов первой группы составил 3,2±0,4мм, второй группы - 3,1±0,3мм. После повторной коронарографии спустя 6 и 12 месяцев частота рестеноза в I группе преобладала по сравнению со II (14,3% vs 6,4%; p<0,001; 4,8% vs 3,2% p<0,01). На протяжении 12-и месяцев наблюдения у пациентов обеих групп больших сердечных осложнений не отмечалось.

Результаты проведенных исследований установили, что пероральное применение спирамицина при использовании непокрытых стентов снижает частоту рестеноза и стоимость лечения.

## INVESTIGATION OF EXPLICIT VERBAL MEMORY IN PATIENT WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES

Chkonia E., Tsverava L.

*Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine, Psychiatry*

Over the years, many authors have questioned whether or not schizophrenia is characterized by genuine cognitive impairment [6]. Traditionally, significant cognitive impairment was thought to be evident only in elderly deteriorated patients with schizophrenia [7]. However, over the past 25 years, evidence has accrued to challenge this view. It is becoming evident that marked cognitive impairment is, in fact, the norm and often pre-dates the illness [8].

The cognitive deficits associated with schizophrenia have received increasing attention as potential endophenotypes of the disorder that could potentially discriminate relatives of patients from controls [10].

Endophenotypes, measurable components along the pathway between disease and distal genotype, have emerged as an important concept in the study of complex neuropsychiatric diseases. Endophenotypes for psychiatric disorders must meet certain criteria. Endophenotype is inherited, associated with the illness and state – independent. The endophenotype found in affected family members should be found in nonaffected family members at a higher rate than in the general population [9].

Reports of cognitive deficits in schizophrenia are open to some criticism because multiple factors associated with chronic mental illness (e.g., lower education levels or medication effects) could potentially color performance and thus limit the conclusions that can be drawn [3]. If cognitive deficits reflect the underlying genetic risk for schizophrenia, it would be beneficial to study first-degree relatives, since they likely share some of the genetic predisposition for schizophrenia without the aforementioned complications.

Aim - the current study has attempted to characterize the prevalence, degree and nature of verbal memory deficit in schizophrenia and aimed to study verbal memory task performance in patient with paranoid schizophrenia and

their first degree relatives in order to identify, trait cognitive marker of the disorder.

Due to this we had studied, whether nonpsychotic relatives of schizophrenic probands had an elevated risk of deficits in cognitive functioning, and, which specific factors such as gender, age, education, illness duration, diagnosis and psychopathological symptoms influenced the tests performance.

**Material and methods.** Twenty schizophrenia inpatients (10 men; mean age=34.2 years, SD=9.1; mean education=13.6 years, SD=2.6) were recruited from the psychiatric hospital of Asatiani Psychiatry Research Institute. All patients met DSM-IV criteria for schizophrenia and clinically assessed by SANS (negative symptoms) and SAPS (positive symptoms). The patients had no history of neurological disease, systemic disease known to involve CNS functioning, clinically significant head injury, or mental retardation [1,2,5].

Twenty-eight nonpsychiatric healthy volunteers (14 men; mean age=35.0 years, SD=10.7; mean education=14.3 years, SD=3.46) were recruited from the community. Control nonpsychiatric healthy volunteers were excluded for the same general and medical criteria as the schizophrenia patients. They were additionally excluded for any past or present psychiatric or substance dependence disorders, as well as if they reported that a first-degree relative had sought psychiatric treatment.

Twenty-four first-degree relatives of the schizophrenia inpatients (6 men; mean age=37.25 years, SD=15.24; mean education=13.7 years, SD=3.67) participated. They were excluded for the same general and medical criteria as the schizophrenia patients and the nonpsychiatric comparison participants. Diagnostic information was obtained by interview. All participants provided written informed consent and were paid for their participation. Group characteristics are given in the table 1.

*Table 1. Group Characteristics*

	<b>Patients</b>	<b>Relatives</b>	<b>Controls</b>
Male/female	10/10	6/18	14/14
Age	34.2 (±9.1)	37.25 (±15.24)	35.0 (± 10.7)
Education (years)	13.6 (±2.60)	13.66 (±3.67)	14.3 (±3.46)
Diagnose			
Paranoid	14		
Undifferentiated	4		
Residual	2		
Illness Duration	11.86 (±8.551)		

All participants were administered the California Verbal Learning Test (CVLT) [4]. CVLT measures capacity for explicit verbal memory. The test consists of oral presentation of a 16 word “shopping list” (list A) for five immediate recall trial, followed by a single presentation and recall of a second 16 words “interference” list (list B).

The words are divided to four categories. We measured mean score of five immediate recall trials (CVLT mean5), free and category-cued immediate (SFR, SCR) and delayed (LFR, LCR) recalls and recognition (CVLTa).

**Result and their discussion.** A chi-square analysis that compared the proportion of men and women in each group indicated the groups were balanced for gender. The groups

did not differ significantly in age ( $F=0.342$ ,  $df=2$ ,  $p=0,711$ ).

Age was not correlated with test performance within any group or when groups were combined. Since neither gender nor age was related to CVLT performance in this study, they were not considered as factors in the remaining analyses. With regards of the education level patients did not differ from their relatives ( $F=6.27$ ,  $df=2$ ,  $p=0.260$ ), while varied significantly from the controls ( $F=3.95$ ,  $df=2$ ,  $p<0.000$ ) with post hoc tests indicating that the schizophrenia patients and their relatives had fewer years of education than healthy comparison participants. Education level highly correlated with test performance ( $r= 0.266$ ,  $p = 0.006$ ). Figure shows the mean group differences in performance on the CVLT test.

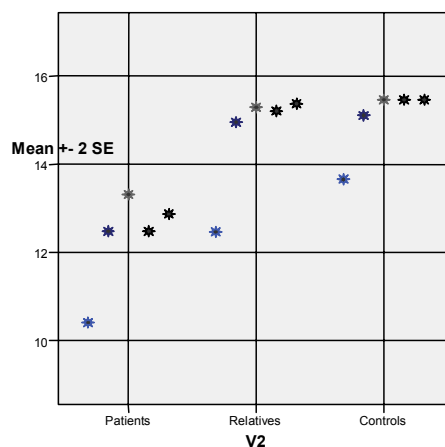


Figure. CVLT test performance across the group

The graph shows that the mean scores in all dimensions for patients are significantly worse compare to their relatives and controls. Post-hoc-test proved statistically significant differences between the groups (table 2). The relatives, in contrast, did not differ from the controls ( $p=1.0$ ). Within the patients group the global verbal memory impairment

did not correlate with age, sex, education and institutionalization. However, immediate free and category-cued recall connects to the illness duration. The test performance mainly depends on negative symptoms, rather than positive symptoms. Though, disorganized behavior connects with both short and long free and category-cued recalls (table 3).

Table 2. CVLT tests Score Comparison between the groups

Dependent Variable	(I) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
CVLT (SFR)	patients	-1.91131(*)	.56716	.003
	relatives	1.91131(*)	.56716	.003
	controls	2.48148(*)	.56287	.000
CVLT (SCR)	patients	-1.57895(*)	.50625	.007
	relatives	1.57895(*)	.50625	.007
	controls	2.08974(*)	.50243	.000
CVLT(LFR)	patients	-2.25634(*)	.53393	.000
	relatives	2.25634(*)	.53393	.000
	controls	2.81909(*)	.52989	.000
CVLT(LCR)	patients	-2.03899(*)	.53269	.001
	relatives	2.03899(*)	.53269	.001
	controls	2.52279(*)	.52866	.000
CVLT(a)	patients	-3.14696(*)	1.28305	.047
	relatives	3.14696(*)	1.28305	.047
	controls	3.99312(*)	1.27336	.006

\* - the mean difference is significant at the .05 level



Table 3. Correlation of CVLT performance with Negative and Positive Symptoms

	<b>Ill. duration.</b>	<b>Diagnose</b>	<b>SAPS</b>	<b>SANS</b>
CVLT(mean5)	-.311	.082	-.269	-.313
CVLT (SFR)	<b>-.458(*)</b>	.166	-.263	-.383
CVLT (SCR)	-.433	.038	-.285	<b>-.496(*)</b>
CVLT(LFR)	-.341	.188	-.317	-.335
CVLT(LCR)	-.313	.083	-.278	<b>-.444(*)</b>
CVLT(a)	-.313	-.087	-.063	<b>-.541(*)</b>

Schizophrenia patients showed significant impairment of the verbal memory in all domains. In contrast, their first degree relatives having the same education level as the patients did not differ considerably from healthy controls. These results indicate that, probably, the deterioration of explicit verbal memory is not associated with the diathesis for schizophrenia.

As the test performance did not correlate with severity of symptoms this finding cannot be attributed to the distractibility due to active psychotic symptoms, or medication effects. Impaired performance on the CVLT task, a measure of explicit verbal working memory, appears to be associated with the cognitive deficits due to the disorder itself

#### REFERENCES

1. Andreasen N.C. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa, The University of Iowa: 1983.
2. Andreasen N.C. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, IA, The University of Iowa: 1984.
3. Brewer W.J., Francey S.M., Wood S.J. et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2005.
4. Delis D.C., Kramer J., Kaplan E., Ober B.A. California Verbal Learning Test (CVLT) Manual. San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1987.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) by American Psychiatric Association, Jun 2000.
6. Fuller R., Nopoulos P., Arndt S., O'Leary D., Ho B.C., Andreasen N.C. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1183–1189.
7. Lencz T., Smith C.W., Auther A., Correll, C.U., Cornblatt B. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 68:37-48.
8. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L. et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and

9. Touloupoulou T., Rabe-Hesketh S., King H., Murray R.M., Morris R.G. Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophr Res.* 2003; 63:261-271.
10. Voglmaier M.M., Seidman L.J., Niznikiewicz M.A., Dickey C.C., Shenton M.E., McCarley R.W. Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2000; 157: 787-793.

#### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF EXPLICIT VERBAL MEMORY IN PATIENT WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES

Chkonia E., Tsverava L.

*Tbilisi State Medical University, Department of Neuro-medicine, Psychiatry*

The aim of the current study is to characterize the prevalence, degree and nature of verbal memory deficit in schizophrenia; to study verbal memory task performance in patient with paranoid schizophrenia and their first degree relatives in order to identify, trait cognitive marker of the disorder. Besides the authors studied, whether nonpsychotic relatives of schizophrenic probands had an elevated risk of deficits in cognitive functioning, and, which of specific factors: gender, age, education, illness duration, diagnosis and psychopathological symptoms influenced the tests performance.

Twenty schizophrenia inpatients (10 men; mean age=34.2 years, SD=9.1; mean education=13.6 years, SD=2.6) were recruited from the psychiatric hospital. All patients met DSM-IV criteria for schizophrenia and clinically assessed by SANS (negative symptoms) and SAPS (positive symptoms). The patients had no history of neurological disease, systemic disease known to involve CNS functioning, clinically significant head injury, or mental retardation. Control group: twenty-eight nonpsychiatric healthy volunteers (14 men; mean age=35.0 years, SD=10.7; mean education=14.3 years, SD=3.46) were recruited from the community.



Schizophrenia patients showed significant impairment of the verbal memory in all domains. In contrast, their first degree relatives having the same education level as the patients did not differ considerably from healthy controls. These results indicate that, probably, the deterioration of explicit verbal memory is not associated with the predisposition for schizophrenia. As the test performance did not correlate with severity of symptoms this finding cannot be attributed to the distractibility due to active psychotic symptoms, or medication effects. Impaired performance on the CVLT task, a measure of explicit verbal working memory, appears to be associated with the cognitive deficits due to the disorder itself.

**Key words:** paranoid schizophrenia, verbal memory deficit.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ВЕРБАЛЬНОЙ ПАМЯТИ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОЙДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ИХ ПЕРВОГО РЯДА РОДСТВЕННИКОВ

**Чкония Е.Д., Цварава Л.М.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины, кафедра психиатрии*

На сегодняшний день отмечается значительное повышение научного интереса к нарушениям позна-

вательных процессов при шизофрении, как к потенциальному эндофенотипу заболевания. Эндофенотип, как наследственное и независимое от состояния, должен выявиться как среди больных, так и их непсихотических родственников.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей нарушения вербальной памяти у больных параноидной шизофренией и их первого ряда родственников для определения наследственного маркера заболевания. Исходя из этого, мы изучали несколько непсихотические родственники больных шизофренией имеют повышенный риск когнитивного дефицита и какие факторы (возраст, пол, образование, диагноз и психопатологические симптомы) влияют на выполнение когнитивных тестов.

Показатели больных шизофренией по всем параметрам были значительно хуже, в отличие от их родственников, которые с таким же уровнем образования не отличались от контрольной группы. Этот результат, по всей вероятности, указывает на то, что ухудшение вербальной памяти не связано с предрасположением к заболеванию. Так как плохое выполнение тестов не коррелирует с остротой психопатологической симптоматики и фармакотерапией, то полученный результат невозможно объяснить наличием позитивной симптоматики и лечением. Снижение вербальной памяти, скорее всего, вызвано ухудшением когнитивной сферы, связанной с самим заболеванием.

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТШИЗОФРЕНИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

**Кенчадзе В.Г., Чкония Е.Д.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины, кафедра психиатрии*

Под постшизофренической депрессией (ППД) подразумевается депрессивный эпизод, длительностью от 2-х недель до 2-х лет, развивающийся после редукции острой психотической симптоматики с сохранением некоторых позитивных и негативных симптомов шизофрении [2]. Выделение этой новой рубрики в пятой главе МКБ-10 в кластер “шизофрения и бредовые рас-

стройства” обусловлено несколькими факторами [8]: ростом депрессивных состояний в популяции, “депрессивным сдвигом” в течении шизофрении и возросшим до 25-30% уровнем депрессивной симптоматики в структуре ремиссий. В американской классификации DSM-IV [10] также впервые введена аналогичная рубрика 311.4- “постпсихотическая депрессия” (ППД).

В отличие от МКБ-10, эта рубрика относится к кластеру “расстройства настроения”. В диагностических указаниях обсуждается неопределенность генеза ПШД, подчеркивается “исследовательский характер” данной рубрики, а их нозологическая оценка является предметом дискуссий [6]. Разрешение этих вопросов позволит уточнить клинко-психопатологическое содержание шизофрении как нозологической единицы и совершенствовать ее систематику [4].

Целью исследования явилось установление психологических и клинических особенностей постшизофренических депрессий.

**Материал и методы.** С целью исследования клинических особенностей ПШД проводилось долгосрочное клиническое и экспериментально-психологическое наблюдение 28-и пациентов с диагнозом параноидной шизофрении, в возрасте от 25 до 46 лет, из них женщин - 18, мужчин - 10. Исследования проводились во II мужском и III женском отделениях НИИ психиатрии им М. Асатиани в 2002-2006 гг. В ходе исследования нами использовался ассоциативный словесный эксперимент по Зурабашвили А.Д. [1]. В сочетании с клинко-катамнестическими наблюдениями этот тест позволяет выявить глубину патологического процесса, затронувшего динамические и функциональные структуры центральной нервной системы, а также особенности изменения личности в течение болезни, включающие поражение интеллекта и высших эмоций. Полученные в результате исследований данные обрабатывались компьютерной программой SPSS v.13.0.

**Результаты и их обсуждение.** Клинко-катамнестическое изучение позволило выявить, с одной стороны, общие для всех больных, психопатологические феномены, отражающие тяжесть и длительность ПШД, а с другой – установить особенности ПШД, связанные с динамикой шизофренического процесса. В результате тщательного клинко-психопатологического анализа нами в синдромологическом аспекте было условно выделено четыре клинических варианта ПШД. Из них два - на активной стадии шизофренического процесса: тревожно-ажитированный, астено-депрессивный (состояние близкое к синдрому “раздражительная слабость” по Бонгефферу) и два - на стадии относительной стабилизации: вяло-динамический и депрессивно-ипохондрический варианты.

Клиническая картина тревожно-ажитированного варианта ПШД отличалась тяжелой аффективной симптоматикой, идеями самообвинения, подозрительности, враждебности. Наблюдалась выраженная тревога и ажитация, иногда ложные узнавания и иллюзорные обманы. Тревожно-депрессивные переживания часто носили дисфорический оттенок (злобность, мрач-

ность, угрюмость). На фоне пониженного настроения обнаруживалась эмоциональная напряженность с готовностью к эмоциональным вспышкам.

В ряде случаев психотравмирующие обстоятельства оказывали влияние на депрессивные переживания. Отмечались агрипнические расстройства, суетливость, тревожная вербигерация. Иногда в статусе больных ажитация могла чередоваться с заторможенностью.

Астено-депрессивный вариант ПШД проявляется в подавленном настроении, сужении эмоциональных контактов, потере инициативы, явлениях деперсонализации и дереализации, вплоть до “психической анестезии”, чувствах безысходности, возникновении суицидальных мыслей. Характерна общая пессимистическая оценка настоящего и будущего. Колебания аффекта были слабо выражены. Редко наблюдались ступорозные и субступорозные состояния, чаще - сомато-вегетативные компоненты депрессии. С течением времени заболевание приобретало монотонный характер с периодами двигательного возбуждения, которые были обусловлены усилением галлюцинаций. Эмоциональный фон оставался пониженным, аффект страха и тревоги сменялся подавленностью, слабодушие надолго и прочно становилось ведущим звеном эмоциональной лабильности. Вяло-динамический вариант характеризовался депрессивным состоянием, сочетанным с относительно неглубоким аффектом и несколько бедным депрессивным содержанием. Настроение было понижено, однако сильной тоски и выраженных идей самообвинения не наблюдалось. Больные часто были заторможены, адинамичны. У большинства из них отмечались бессонница, потеря аппетита, похудание, запоры. Подавленное настроение иногда сочеталось с раздражительностью, эгоцентрическими притязаниями, неприязненным отношением к окружающему; проявлялись признаки апатии, вялости. В ряде случаев депрессия в ускоренном темпе достигала высокого уровня с охватом идеаторной сферы. Такие больные часто находились в постели, порой в однообразной и неудобной позе, не реагируя на окружающее, могли по нескольку дней ни с кем не общаться, оставаясь отгороженными.

Клиническая картина депрессивно-ипохондрического варианта ПШД характеризовалась сочетанностью тревожного и меланхолического аффектов с переживаниями малоценности, множеством соматических жалоб и опасений за свое здоровье, уверенностью в наличии тяжелого неизлечимого заболевания. Больные фиксированы на плохом самочувствии вплоть до ипохондрического бреда. Отмечается обилие сенестопатий, элементов синдрома психического автоматизма. Идеи самообвинения отсутствовали. Они возникали только в момент наибольшего развития депрессии. Ипохонд-

рический синдром был представлен различными вариантами: сенестопатическим, алгическим, обсессивно-фобическим в различных их сочетаниях.

Наряду с исследованиями клинических вариантов ПШД при параноидной шизофрении в задачу исследования входило изучение возможности оценки степени включения в структуру личности патологии познавательно-мыслительных процессов и уточнение определенных психопатологических, нейродинамических сдвигов в структуре личности.

*Ассоциативный словесный эксперимент.* Словесный эксперимент предназначается для исследования высшей нервной деятельности, в первую очередь, наиболее сложных ее структур - затем сигнальной системы [5]. Посредством словесного эксперимента можно уловить тончайшие изменения корковых процессов, которые происходят с момента попадания слова-раздражителя вплоть до появления ответной реакции. В онтогенезе второй сигнальной системы следует выделить разные уровни (этапы) словесной реакции, в зависимости от глубины патологического процесса, затронувшего динамические и функциональные структуры этой системы, а также от особенностей изменения личности в течение болезни, включающие поражения интеллекта и высших эмоций [9].

На основании предпосылок патонейродинамического анализа сущности клинических проявлений, академиком Зурабашвили А.Д. еще в 1953 г. предложена модификация словесного эксперимента, построенная по принципу семантического усложнения слов-раздражителей [1]. Ассоциативный эксперимент дает возможность оценить степень включения в структуру личности патологии познавательно-мыслительных процессов, выявить не только конфликтную ситуацию, но и уточнить определенные психопатологические, нейродинамические сдвиги в структуре личности.

Методика проведения ассоциативного эксперимента заключается в следующем: испытуемому, в качестве раздражителя, предлагается группа слов (в большинстве случаев от 10 до 12), засекается время от подачи слова-раздражителя до ответа. Слова подаются с интервалом 3-5 секунд. Автор предлагает 8 вариантов группировки раздражителей по мере их семантической сложности. Нами применялись 4 варианта: 1) словесные раздражители - имена существительные, 2) глаголы, 3) отглагольные существительные, 4) имена прилагательные. Ответы во всех случаях были устными.

Для оценки данных ассоциативного эксперимента применялись критерии: 1) высшие или логические ассоциации; 2) простые или конкретные ответы; 3) низшие или патологические ответы (эхолалии, пер-

северации, стереотипии, мутизм и др.). Учитывался также показатель латентного периода (от подачи слова-раздражителя до ответной реакции). Нормой принято считать 1,5-2 секунды.

Изучение ассоциативных процессов выявило значительное изменение латентного периода в сторону удлинения при всех типах ПШД и доминирование простых, патологических ответов. Полностью отсутствовали высшие или логические ассоциации.

До начала активной терапии (феварин, рексетин) при тревожно-ажитированной ПШД наиболее часты экстра-сигнальные ответы (35,5±7%), эхолалии (43,4±7%) и персеверации (8,8±4%). Встречаются также стереотипные ответы и феномены мимоговорения, крайне редки ответы типа дополнений и определений и ответы по созвучию. Вяло-адинамический вариант ПШД отличается доминированием эхолалий (68,4±7%) и персевераций (24,6±6%) при незначительной выраженности экстра-сигнальных, стереотипных ответов и мутизма. В ассоциациях при депрессивно-ипохондрической ПШД превалируют экстра-сигнальные ответы (37,5±7%) и эхолалии (32,6±6%), чаще встречаются ответы по созвучию и персеверации. Астено-депрессивная ПШД характеризуется преобладанием экстра-сигнальных ответов (45,8±7%) и эхолалий (34,8±7%), нередкими ответами типа определений и дополнений (6,2±2%) и по созвучию (8,7±4%) (таблица).

Проведенное лечение (рексетин, феварин) внесло существенные изменения в данные ассоциативного эксперимента. Отмечена тенденция к нормализации латентного периода, увеличению конкретных ответов, уменьшению низших, патологических ассоциаций типа стереотипий, эхолалий, мутизма. Исключение составило вяло-адинамическая депрессия, при которой изменений в ответах практически не отмечалось.

Ассоциативный эксперимент выявил качественное изменение словесных ответов по мере усложнения семантической природы слов-раздражителей, колебание латентного периода с провалами, доминирование низших патологических ассоциаций при крайней скудности высших, логических.

Исследование ассоциативной деятельности по методу Зурабашвили А.Д. выявило значительные качественные и количественные изменения словесных ответов, свидетельствующие о торможении корковых отделов речевых функций. Наличие эхолалических, персеверативных, стереотипных и других, т.н. низших или патологических, ответов указывает на дефицит возможности создания новых последовательных представлений и тенденцию личности к переключению на более низкие ступени онтогенетической иерархии [3].

Таблица. Данные экспериментально-психологического исследования по методу ассоциативного эксперимента

Виды ПШД		Тревожно-ажитированный		Вяло-адинамический		Депрессивно-ипохондрический		Астено-депрессивный		
Данные эксперимента		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Особенности латентного периода	Относительная норма	1,8±2%	4,7±3%	0,2±2%	0,3±2%	2,1±2%	4,3±3%	2,8±2%	2,9±2%	
	Отклонение от нормы	98,2±2%	95,3±2%	99,8±2%	95,7±2%	97,9±2%	95,7±2%	97,2±2%	97,2±2%	
	Формы отклонений от нормы	удлинение	98,2±2%	95,3±2%	99,8±2%	95,7±2%	97,9±2%	95,7±2%	97,2±2%	97,2±2%
		укорочение	-	-	-	-	-	-	-	-
Виды словесных ответов	высшие логические ответы	-	-	-	-	-	-	-	-	
	простые конкретные ответы	определения, дополнения	0,7±2%	5,4±2%	-	-	2,6±2%	8,9±4%	6,2±2%	8,1±4%
		ответы по созвучию	1,5±2%	3,8±2%	-	-	10,8±4%	13,5±5%	8,7±4%	12,1±5%
		экстра-сигнальные ответы	35,7±7%	44,8±7%	2,8±2%	3,4±3%	37,5±7%	41,8±7%	45,8±7%	49,4±7%
	низшие патологические ответы	эхолалии	43,4±7%	31,5±6%	68,4±7%	61,6±7%	32,6±6%	41,8±7%	45,8±7%	49,4±7%
		персеверации	8,8±4%	5,7±4%	24,6±6%	25,8±6%	12,8±5%	5,4±2%	3,5±3%	1,1±2%
		стереотипы	4,1±3%	4,9±3%	2,1±2%	7,8±4%	2,7±2%	-	-	-
		мимоговорение	5,8±4%	3,9±3%	-	-	-	-	0,9±2%	0,8±2%
	мутизм	-	-	2,0±2%	1,4±2%	-	-	-	-	

примечание: \* - достоверно для указанного уровня значимости  $p=0,1$

Таким образом, установленные нами особенности ПШД, возникающие после завершения шизофренического психотического приступа, различаются в широких пределах и имеют определенное прогностическое значение. Обнаружена эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (феварин, рексетин) в их воздействии на постшизофренические депрессии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зурабашвили А.Д. О значении словесного эксперимента в клинике психиатрии. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 1935; т. III вып. 3: 396-407.
2. Чайка Ю.Ю. Типология и динамика постшизофренических депрессий. Украинский вестник психоневрологии 1999; т.7: 130-134.
3. Bressan R.A., Chaves A.C., Pilowsky L.S., Shirakawa I., Mari J.J. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. Psychiatry Research 2003; 117 (1): 47-56.
4. Dollfus S., Olivier V., Chabot B., Deal C. Perrin E. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. Schizophrenia Research 2005; 78 (2): 157-159.
5. Dollfus S. The treatment of post-psychotic depression. European Neuropsychopharmacology 2006; 16: S165-S165.
6. Elk R., Dickman B.J. and Teggin A.F. Depression in

schizophrenia: a study of prevalence and treatment. Br. J. Psychiatry 1996; 149: 228-229.

7. Hafner H., Maurer K., Trendler G., an der Heiden W., Schmidt M., Konnecke R. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases-A controlled study of schizophrenia. Schizophrenia Research 2005; 77 (1): 11-24.
8. Lam R.W. et al. The validity of atypical depression DSM-IV. Compr. Psychiatry 1996; vol. 37 (6): 375-383.
9. Perenyi A., Norman T., Hopwood M., Burrows G. Negative symptoms, depression and parkinsonian symptoms in chronic, hospitalised schizophrenic patients. Journal of affective disorders 2002; 48 (2): 163-169.
10. Siris S.G., Depression in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 1379-1389.

## SUMMARY

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL-PSYCHOLOGICAL DATA OF POST-SCHIZOPHRENIC DEPRESSION VG

**Kenchadze V., Chkonia E.**

Tbilisi State Medical University, Neuromedicine Department, Psychiatry

Since depressive symptoms (SDS) are prevalent under-recognized and clinically important problems in patients with schizophrenia, the pattern of symptoms and associ-

ated features of depressive symptoms, as well, as inclusion of psychopathology and neurodynamic variations in personality structure of patients with chronic schizophrenia deserve more investigation.

The aim of the research was to identify clinical and experimental-psychological features of post-schizophrenic depression. The longitudinal study has been designed to investigate patients with paranoid schizophrenia. As a result of the careful clinical and psychological analyses due to psychopathology we defined four types of depression. From which two types of depression – agitated and asthenic prevailed in active phase of schizophrenia and remained two hypochondriac and apathic mainly occurred during stabilization. This finding would have prognostic value.

The authors examined personality changes led by cognitive symptoms and specified psychopathological and neurodynamical input in alteration of personality structure with word association experiment by A.D. Zurabashvili. As the semantics of trigger words became more complex the qualitative impairment deepened. Lower pathological associations have overcome scanty logical thinking and fluctuation of latency time since thought blocking became prominent.

SSRI (Fevarin, Rexetin) appeared especially effective in treatment of certain type of post-schizophrenic depression.

**Key words:** depressive symptoms, chronic schizophrenia, paranoid schizophrenia, post-schizophrenic depression.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТШИЗОФРЕНИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

Кенчадзе В.Г., Чкония Е.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент нейромедицины, кафедра психиатрии*

Целью исследования явилось экспериментально-психологическое исследование постшизофренических депрессий (ПШД) и установление их клинических особенностей. С целью исследования клинических особенностей ПШД проведено долгосрочное клиническое и психологическое наблюдение 28-и пациентов с диагнозом параноидной шизофрении. В результате тщательного клинико-психопатологического анализа нами в синдромологическом аспекте условно выделены четыре клинических варианта ПШД, из них два - на активной стадии шизофренического процесса: тревожно-ажитированный, астено-депрессивный и два - на стадии относительной стабилизации:

вяло-динамический и депрессивно-ипохондрический. Наряду с исследованиями клинических вариантов ПШД при параноидной шизофрении, в задачу исследования входило изучение возможности оценки степени включения в структуру личности патологии познавательных-мыслительных процессов и уточнение определенных психопатологических, нейродинамических сдвигов в ней методом ассоциативного словесного эксперимента по методу академика Зурабашвили А.Д. Обнаружена эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (феварин, рексетин) в их воздействии на постшизофренические депрессии.



## ИНСОМНИЯ, СЕРОТОНИН И ДЕПРЕССИЯ

Вашадзе Ш.В.

*Батумский государственный университет им. Ш. Руставели,  
Центр диагностики и восстановительного лечения, Батуми*

Нарушением сна, по данным литературы, страдают от 30 до 55% населения планеты [2,4,6]. Однако, по этому поводу редко обращаются за медицинской помощью и жалобы о нарушении сна встречаются преимущественно в перечне иных жалоб соматического, либо психоневрологического характера. Расстройство сна включает в себя как нарушение состояния сна, так и бодрствования. Термин инсомния используется для объяснения любых ухудшений длительности, глубины и освежающего влияния сна. Инсомния в DSM-IV определяется как дефицит качества и количества сна, необходимого для нормальной дневной деятельности [4]. Согласно МКБ-10 под инсомнией, гиперсомнией и нарушениями ритма сна подразумеваются «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна» [2,4,6]. По мнению ученых-исследователей, основной проблемой 28-45% населения является инсомния [1,5]. От 8 до 15% взрослого населения США предъявляют частые или постоянные жалобы на плохой или недостаточный сон [6-8]. Нарушение сна может развиваться в любом возрасте. Несмотря на существование множества теорий, некоторые функции сна по сей день остаются неясными.

Целью исследования явилось изучение инсомнии у здоровых лиц, установление ее биохимических аспектов, определение взаимосвязи между инсомнией и депрессией; оценка уровня депрессии и определение путей ее превенции.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 100 здоровых лиц в возрасте от 16 до 75 лет, из них 50 женщин и 50 мужчин. С применением депрессивного вопросника Гамильтона (НАМ-Д) определяли показатель серотонина в тромбоцитах плазмы крови основным принципом конкурентного ELISA. Устанавливали также большую депрессию (DSM-III) с учетом следующих диагностических критериев: А - дискомфортное настроение; В (I) – плохой аппетит и значительная потеря веса; В(II) – бессонница, В(III) – психомоторная возбудимость; В(IV) – понижение интересов; В (V) – понижение энергии, слабость; В(VI) – чувство вины и самообвинения; В(VII) – понижение рассудительности и рассудка. Шкала депрессии Гамильтона позволяет определить типы бессонницы: начальную, умеренную, позднюю и генерализованную. Соответствие показателей НАМ-Д диагнозу по DSM-IV указы-

вает: 0-7 - отсутствие депрессии, 8-12 - легкая депрессия, 3-17 – умеренная депрессия, 18-29 – тяжелая депрессия, 30 и более обозначает очень тяжелое расстройство. В тромбоцитах плазмы крови показатель серотонина определяли посредством основного принципа конкурентного ELISA. Конкуренция происходит между биотинированными и небитинированными антигенами по отношению к фиксированному числу антител-соединительных сайтов. Число биотинированных антигенов, связанных с антителами, обратнопропорционально числу концентрации аналитических проб.

Контрольную группу составили 100 здоровых добровольцев. Участниками исследования гарантировалась анонимность. Самым распространенным и популярным вопросом самонаблюдения нозологически ориентированных депрессивных состояний является депрессивная шкала Гамильтона (НАМ-Д) [3].

**Результаты и их обсуждение.** Нарушение сна определено у 85% от общего числа исследуемых, из них 32% засыпали с трудом, рано просыпались - 22%, умеренная бессонница отмечалась у 16%, генерализованная - у 30% (диаграмма 1).

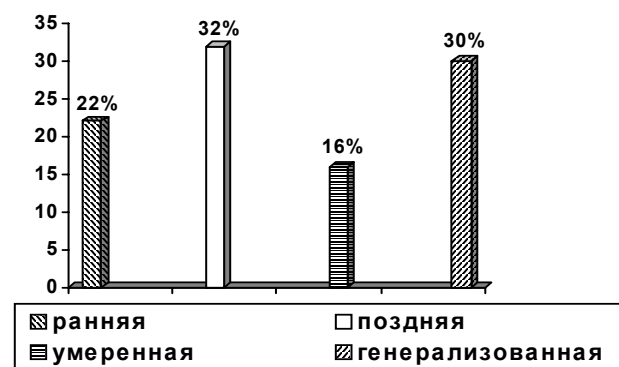


Диаграмма 1. Стадии инсомнии

Из числа обследуемых клиническая (большая) депрессия (DSM-III) диагностирована в 30% случаев, predisposed к депрессии - в 68%, чувство самообвинения – в 52%, суицидные намерения - в 15%, понижение работоспособности - в 48%, общая скованность - в 56%, ажитация - в 45%, психическая тревога - в 70%. А - дискомфортное настроение обнаружено у 80% больных, В (I) – плохой аппетит и значительная потеря веса – у 45%, В(III) – психомоторное возбуж-



дение – у 54%, B(IV) – понижение интересов – у 22%, B(V) – снижение энергии, слабость – у 35%, B(VII) – заторможенность мышления – у 46%. У лиц с инсомнией определяется низкий показатель серотонина в крови, что совпадает с мнением авторов, которые утверждают, что серотонин участвует в механизме сна [1,2,4].

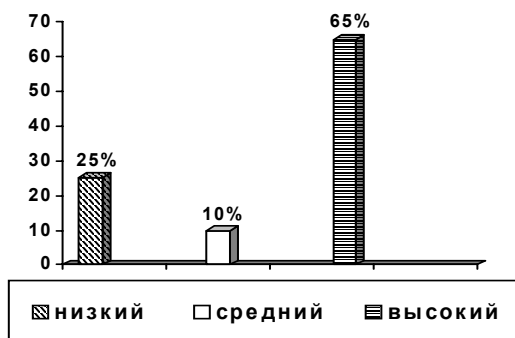


Диаграмма 2. Показатель серотонина в крови

Низкий показатель серотонина в крови выявлен у 25%, средний - у 10%, высокий – у 65% обследованных лиц. Согласно теории дифференциальных эмоций [2], субъективное переживание депрессии представляет собой изменчивую комбинацию аффектов и аффективно-когнитивных структур. Переживание депрессий включает в себя следующие фундаментальные эмоции: психическую тревогу, эмоциональную и интеллектуальную заторможенность, инсомнию; ухудшение физического состояния и чувство усталости рассматриваются как непосредственный эффект или побочные явления депрессии. Конфликтность переживаемых при депрессии эмоций влечет за собой повышение затрат энергии, что, в свою очередь, вызывает у больного чувство усталости.

Исходя из полученных данных, причиной инсомнии в большинстве случаев является депрессивная симптоматика. Общая скованность, понижение работоспособности и интересов, психическая тревога характерны для бессонницы. Таким образом, при инсомнии необходимо выявить истинную причину нарушения сна. Лечение должно проводиться с учетом этиологии и биохимического механизма уменьшения количества серотонина в плазме крови. Результаты исследования диктуют необходимость проведения, наряду с медикаментозным, психореабилитационного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: 1983; 47.
2. Вейн А.М. Неврология для врачей общей практики. М.: 2001; 145-173.
3. Жарикова Н.Б., Морозова М.А., Андрусенко М.П. Психометрический метод не только для экспериментов. Жур. Неврологии и психиатрии им. Корсакова 2001; т. 101: 37-40.
4. Керрол Э., Изар Д. Психология эмоций. М.: 2000; 310-330.
5. Мишиев В.Д. Диагностика и лечение некоторых нарушений сна. Международный неврологический журнал 2007; №3 (13): 93-99.
6. Шварц В.Д., Стейкс Д.В., Мартин Д.Б. Цикл сон-бодрствование и нарушение сна. Внутренние болезни под редакцией Харрисона Т.Р. М.: 1993; 267-278.
7. Woodward S. Sleep disturbances in Post-Traumatic stress. Disorder – PTSD Research. Quarterly 1993; vol. 4 (1).
8. Wyatt R.J. Practical psychiatric practice. Washington, London; 2003: 93-100.

## SUMMARY

### INSOMNIA, SEROTONIN AND DEPRESSION

Vashadze Sh.

Sh. Rustaveli Batumi State University,  
Batumi Diagnostic, Treatment and Recovery Center

It was the aim of the research to investigate insomnia in healthy volunteers. One hundred healthy volunteers from sixteen to seventy five years old (50 females and 50 males) were investigated. Biochemical aspects of insomnia were determined. Because depression and insomnia are closely linked, correlation between insomnia and depression was studied. The degree of depression was evaluated and means of its prevention was determined. The index of serotonin in blood plasma platelets was determined because the serotonergic system is involved in the regulation of sleep and wakefulness. Low Serotonin levels are believed to be linked with depression, insomnia; when levels of serotonin

are brought up to normal, sleep falls into place. Sleep disturbances was revealed in 85% persons, of which 32%, had difficulties to fall asleep; moderate insomnia was found in 16% persons; severe depression was found in 30% persons. Serotonin index in blood plasma platelets was low in 25% persons, moderate - in 10% persons and high in 65% persons.

It is concluded that depression is a main factor of insomnia; treatment includes drug therapy and psychorehabilitation.

**Key words:** insomnia, serotonin, depression.

## РЕЗЮМЕ

### ИНСОМНИЯ, СЕРОТОНИН И ДЕПРЕССИЯ

Вашадзе Ш.В.

*Батумский государственный университет им. Ш.Руставели, Центр диагностики и восстановительного лечения, Батуми*

Нарушением сна, по данным литературы, страдают от 30 до 55% населения планеты. Целью исследования явилось изучение инсомнии у здоровых лиц, установление ее биохимических аспектов, определение взаимосвязи между инсомнией и депрессией; оценка уровня депрессии и определение путей ее превенции. Нами наблюдались 100 здоровых лиц в возрасте от 16 до 75 лет, из них 50 женщин и 50 мужчин. С применением депрессивного вопросника Гамильтона (НАМ-Д), определен показатель серотонина в

тромбоцитах в плазме крови. Нарушение сна выявлено у 85% от общего числа исследуемых, из них 32% засыпали с трудом, умеренная бессонница отмечалась у 16%; клиническая депрессия (DSM-III) – у 30%, низкий показатель серотонина в крови зафиксирован у 25% больных.

Исходя из полученных данных, причиной инсомнии в большинстве случаев является депрессивная симптоматика. Бессонница характеризуется общей скованностью, понижением работоспособности и интересов, психической тревогой. У лиц с инсомнией определен низкий показатель серотонина в крови, что указывает на его участие в механизме сна. Таким образом, при инсомнии необходимо выявить истинную причину нарушения сна. Лечение должно проводиться с учетом этиологии и биохимического механизма. Результаты исследования диктуют необходимость проведения, наряду с медикаментозным, психореабилитационного лечения.

---

## THE TBILISI PAPER AND PENCIL DUAL-TASK

Inasaridze<sup>1</sup> K., Della Sala S<sup>2</sup>., Logie<sup>2</sup> R.H.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Memory Clinic, Tbilisi Georgia;

<sup>2</sup>Human Cognitive Neuroscience, Psychology, University of Edinburgh, UK

One of the functions of the central executive component of the working memory model [3] is said to be dual-task coordination. Its function is to divide attention and allocate cognitive resources to two different tasks performed simultaneously. This coordination function has been identified in laboratory experiments using dual-task paradigms [4,10,23]. These paradigms proved effective in identifying those brain damaged patients with severe behavioural problems who may benefit from a token economy therapeutic programme [2], in advising on effective rehabilitation approach (during physiotherapeutic treatments) of brain damaged patients [22] and as a potential marker of dysexecutive behaviour [9].

Most interestingly, a deficit in the dual-task coordina-

tion has been deemed to characterise the cognitive impairment of patients with mild Alzheimer's disease (AD) both in a laboratory setting [3-5,16,20,23-25] and in everyday tasks [1,12]. Remarkably it has been shown in several studies that dual-task performance, as measured by the same tasks which are sensitive to AD, is unaffected by normal ageing [3-5,16].

However, in most studies a computerised version of the dual-task was used [3,5,23,24]. This requires a light pen that is not a standard piece of equipment in most laboratories or clinics and computer programmes to run the tasks, which may not readily transferable from one computer to the other. Therefore a paper and pencil version was proposed [8,16].

Della Sala et al.'s [16] study replicated previous findings. The paper and pencil version of the dual-task was sensitive in detecting cognitive deficits associated with AD while it was relatively insensitive to the effects of normal ageing. Green et al. [20] used the same paper and pencil version of the dual-task with minimally and mild impaired AD patients and age-matched controls. A clear tendency of dual-task decrement was found for AD patients. They also found that the performance on the paper and pencil version of the dual-task was correlated with scores on another, quite different dual-task.

A mild decrement in performance using paper and pencil version of the dual-task was shown in patients with Parkinson's Disease [15] and the test proved useful in differentiating patients with frontal lobe damage from patients with hippocampal damage [14]. The new paper and pencil test appeared to be more sensitive than "frontal" tests to behavioural changes arising from frontal lobe damage. Finally, it proved better in differentiating brain damaged patients with lesions damaging the frontal lobes from those without a dysexecutive syndrome than the classic "frontal" tests like verbal fluency or the Wisconsin Card Sorting Test [8]; similar conclusions were reached in a study assessing adults with autism [19].

Since the dual-task paradigm proved useful in several clinical circumstances it is essential to make the method available in a user-friendly form for clinical settings [17]. Therefore there is a pressing need to validate and further refine the paper and pencil method of the dual-task. The present study aimed at (i) Describing a newly devised paper and pencil version of the dual-task; (ii) Investigating if dual-task performance is affected by age and (iii) Reporting norms for the Georgian population on this version of the dual task.

**Material and methods.** *The paper and pencil version of the dual-task.* In the paper and pencil version of the dual-task participants performed two tasks: the List Memory Task – serial digit recall verbal task - and a Tracking task, singly and in a dual-task paradigm, whereby the two individual tasks were performed simultaneously.

*List Memory Task.* Participants listened to lists of digits read aloud by the experimenter and were asked to repeat each list of digits in serial order. Digits were presented at a rate of 1 per second. The task proper was preceded by a Digit Span Determination task. In this preliminary task, participants were tested on series of lists of increasing length, starting with 2-digit lists. Six lists were given at every difficulty level. The participants' digit span was determined as the maximum list length at which they correctly recalled at least 5 items out of 6. In the List Memory Single Task each participant was administered lists of digits at their own span, one after another, continuously,

for 2 minutes. For example, if a person's span was 5, this person would be asked to repeat back lists of 5 digits for 2 minutes. The participant's score for the List Memory Task was calculated as the proportion of correctly recalled lists over the total number of lists presented [13].

*Previous Paper and Pencil Motor Tracking Task.* In previous dual-task studies [8, 16] using paper and pencil version of the perceptuomotor tracking task, 328 circles with a diameter of approximately 9 mm joined together in a chain were randomly distributed on A3-sized paper (Figure 1a). Participants were required to use a felt pen to cross out circles from the start circle to the end, as indicated on the test sheet. They had to place a cross on each successive circle as quickly as possible. Participants were first given a number of practice trials with a short, 35-circle path presented on an A4-size paper, to accustom them to the procedure, and to ensure that they had understood the task requirements. The score of the motor task was the number of circles successfully crossed out by the participant.

*The Dual-task condition.* In the dual-task condition participants performed both the tracking task and the memory task concurrently for 2 minutes.

*The pilot study.* Participants. Thirtyseven healthy controls (19 elderly) participated in the pilot paper and pencil dual task study. Four patients affected by Vascular Dementia also entered the pilot study.

*Tests.* The List Memory Task and paper and pencil version of the perceptuomotor tracking task used in previous studies [8,16] were used.

**Results and their discussion.** The controls performed the paper and pencil motor tracking task appropriately. However 3 out of 4 vascular dementia patients encountered problems in their performance. In the dual-task condition the patients wrote the numbers they heard inside the circles instead of crossing them out. Another problem was their difficulty in following the random track of circles, inappropriately jumping from one circle to the next. Based on the outcome of this pilot study a new, modified, simpler version of the task was developed, the "Tbilisi paper and pencil motor task".

The "Tbilisi paper and pencil tracking task". Instead of circles, filled black arrows were used to prevent writing the numbers inside. The arrows also indicated the direction to follow and were arranged in vertical parallel lines instead of random trajectories. Participants were presented with 373 black arrows linked together by straight 1 cm lines and forming a path laid out on an A3-size sheet of white paper (Figure b). The height of the tip of each arrow was 5 mm and the length of each base was 7 mm.

Participants were required to use a felt pen to cross out the arrows from start to end, as was indicated on the testing sheet. They were asked to place a cross on each successive arrow as quickly as possible. The number of arrows was chosen through pilot trials so as to make it difficult to cross all arrows in the array in two minutes. Participants were first given a few practice trials with a short, 35-arrow path presented on an A4-size paper, to accus-

tom them with the procedure, and to ensure that they understood the task requirements. The score of the motor task was set as the number of arrows successfully crossed out by the participant within the allotted time.

The assessment of 15 further vascular dementia patients showed no problems with the new version of the motor tracking task.

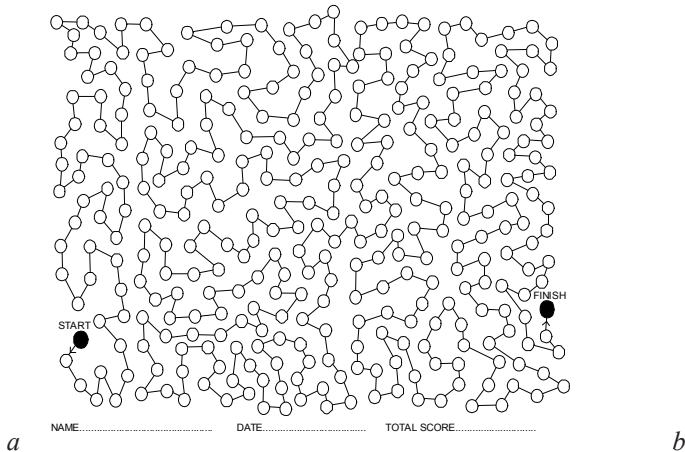


Figure. The perceptuomotor tasks used in dual task paradigms: a) the old version of the motor tracking task; b) the “Tbilisi paper and pencil tracking task”

**Participants.** 64 young controls, 33 men and 31 women, aged 17-25 (M=20.69; SD=2.97) years were recruited for the experiment from different universities of Georgia. 64 normal middle-age and elderly participants - 31 men and 33 women - aged 50-75 (M=59.77; SD=7.13) were also included in the study. Young participants had a mean of 14.3 years of education (SD = 2.42, range = 7-17) while the middle-age - elderly participants had a mean of 15.76 years of education (SD=2.3, range=8-17). The middle-age and elderly participants’ education level was significantly higher than young participants’ level of education  $t(115.529) = -3.025; p < .003$ . The inclusion of over 60 participants in each study group ensures enough statistical power for data analyses.

**Procedures.** The experimental material included the Tbilisi paper and pencil tracking task and the List Memory Task, as

described above. The experimental methods and procedure was approved by the Ethic Commission of the Georgian State Medical Academy. All participants were exempt from neurological or neuropsychological deficits. Participants first performed the Digit Span Determination procedure, then the List Memory (single task), the Paper and Pencil Tracking Task (single Task), the paper and pencil dual task (List Memory plus tracking), and lastly the dual task condition was administered again by the same experimenter (test-retest). Each single task as well as the dual task lasted two minutes. The presentation order of List Memory and tracking performed as single tasks was counterbalanced across participants. The data were analysed using SPSS 10.0.

Table 1 reports the means for the Digit Span, the List Memory Task and the Tracking task achieved by the young and the more elderly participants.

Table 1. Mean performances on paper and pencil version of the dual task for the two study groups

Participants		Digit Span	List Memory Task			Tracking (number of crossed out arrows)		
			Single	Dual	Retest Dual	Single	Dual	Retest Dual
Young	Mean	5.22	.82	.82	.83	186.02	181.02	181.48
	SD	(.98)	(.15)	(.14)	(.15)	(27.55)	(31.43)	(30.51)
Elderly	Mean	4.62	.83	.85	.85	157.97	152.71	153.71
	SD	(.73)	(.14)	(.15)	(.15)	(31.09)	(31.89)	(31.32)

To determine the effect of dual task on performance on the List Memory Task and the motor tracking, the data from the single and dual tasks were entered separately

into a 2 (age group)  $\times$  2 (condition – type of task: single vs. dual) ANOVA. For the List Memory Task, the ANOVA showed no significant effect of type of task, no effects

of group and no interaction ( $F < 1$ ). For the Paper and Pencil Motor Tracking Task, the ANOVA showed a significant effect of type of task,  $F(1,120)=6.619$ ,  $MSE=242.383$ ,  $p < .011$  and of group  $F(1,120)=29.804$ ,  $MSE=1624.623$ ,  $p < .0001$  but no interaction ( $F < 1$ ).

In previous discussion of dual-task results [7,8,23] it was argued that reporting only the patterns for each individual task under dual task condition might be misleading, be-

cause this cannot account for the overall changes in performance across both tasks or for trade-offs in performance between tasks. Thus, an overall measure of performance (percentage change) was calculated for each participant. This combines the percentage change in accuracy that occurs between the single and dual tasks for the List Memory Task and the Motor Tracking Task. The percentage change formula is the following:

Percentage change	=	Single task performance – dual task performance	×	100
		Single task performance		

The percentage change for each task was combined as follows:

Combined percentage change (mu score)	=	100	-	Percentage change verbal + Percentage change tracking
				2

When this formula was applied, a clear separation between performance of AD patients and control participants was found [8, 23]. Using this formula the combined percentage change “mu score” was calculated for the paper and pencil version of the dual-task (for the young participants  $\mu=100.06$ ,  $SD=13.63$ ; for the older participants  $\mu=100.98$ ,  $SD=17.34$ ). Both younger and older participants marginally bettered their performance under dual task conditions by 0.06% and 0.98% respectively. There was no significant difference for the combined percentage change mu score between younger and older participants.

The analyses were repeated considering the possible effects of education. No significant effect of education and no covariate  $\Psi$  condition interaction were found for the List Memory Task ( $F < 1$ ). A significant effect of education was found for the paper and pencil motor task  $F(1,119)=6.27$ ,  $MSE=1556.277$ ,  $p < .014$  suggesting an effect of education on motor tracking under dual task condition. The significant effect of the group remained  $F(1,119)=36.023$ ,  $MSE=1556.277$ ,  $p < .0001$  while the effect of type of task ( $F < 1$ ) was no longer significant. The education effect on mu score was excluded by using the Univariate (the one-way factorial) ANOVA. The main effect of education was not significant for the combined percentage change score.

Table 2. The means, standard deviations and cut-of score for the mu score for the younger and older populations

		Paper and pencil mu score
Young (17-25 years)	Mean	100.06
	SD	13.63
	Cut-off score	72.80
Middle-age and Elderly (50-75 years)	Mean	100.98
	SD	17.34
	Mean – 2×SD	66.30

A new, modified version of the paper and pencil dual-task, the “Tbilisi paper and pencil tracking task” was de-

veloped. This proved simpler and less prone to performance errors than the previous versions [8,16,20] which

veloped. This proved simpler and less prone to performance errors than the previous versions [8,16,20] which

veloped. This proved simpler and less prone to performance errors than the previous versions [8,16,20] which



already had demonstrated to be sensitive to the cognitive deteriorations which characterise the early stages of dementia.

The test showed high test-retest reliability, is simple to administer in clinical setting and convenient logistically. This new method will contribute to the assessment and follow-up of demented or otherwise brain-damaged patients.

Contrary to the computerized version of the dual-task, no titration procedure could be applied to the paper and pencil tracking task which accounts for the overall age effect on the perceptuo-motor task. No significant age difference was observed for the verbal task. Importantly, no significant age or education effects were observed for the combined dual-task measure confirming previous findings [10,16,18,23].

Norms and cut-off scores were defined for the Georgian young and older population, which will foster the use of dual-task procedures both in clinical settings and research in Georgia.

**Acknowledgements.** Kate Inasaridze's PhD was subsidised by the INTAS grant no. 04-83-3062. A Royal Society International Joint Projects 2004-6 Georgia-UK to Sergio Della Sala funded his visits to Tbilisi and some of KI's visits to Edinburgh. The participation to the study of the last two authors was also supported by the Alzheimer Society Grant no. 90 to SDS and RHL.

## REFERENCES

1. Alberoni M., Baddeley A.D., Della Sala S., Logie R.H., Spinnler H. Keeping track of a conversation: impairments in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1992; 7: 639-646.
2. Alderman N. Central executive deficit and response to operant conditioning methods. *Neuropsychological Rehabilitation* 1996; 27: 479-504.
3. Baddeley A.D. Working memory. New York: Oxford University Press, 1986.
4. Baddeley A.D., Baddeley H.A., Bucks R.S., Wilcock G.K. Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain* 2001; 124: 1492-1508.
5. Baddeley A.D., Bressi S., Della Sala S., Logie R., Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Brain* 1991; 114: 2521-2542.
6. Baddeley A.D., Cocchini G., Della Sala S., Logie R., Spinnler H. Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition* 1999; 41: 87-108.
7. Baddeley A.D., Della Sala S. Working memory and executive control. *Philosophical Transactions: Biological Sciences* 1996; 351: 1397-1404.
8. Baddeley A.D., Della Sala S., Gray C., Papagno C., Spinnler H. Testing central executive functioning with a pencil-and-paper test. In P. Rabbitt (ed.) *Methodology of frontal and executive function*. Psychology Press UK; 1997: 61-79.
9. Baddeley A., Della Sala S., Papagno C., Spinnler H. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology* 1997; 11: 187-94.
10. Baddeley AD, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H. Dementia and working memory. *Q J Exp Psych*. 1986; 38A: 603-618.
11. Baddeley A.D., Logie R., Nimmo-Smith I., Brereton N. Components of fluent reading. *Journal of Memory and Language* 1985; 24: 119-131.
12. Cocchini G., Della Sala S., Logie R.H., Pagani R., Sacco L., Spinnler H. Dual task effects of walking when talking in Alzheimer's disease. *Revue Neurologique* 2004; 160: 74-80.
13. Cocchini G., Logie R., Della Sala S., MacPherson S., Baddeley A.D. Concurrent performance of two memory tasks: Evidence for domain-specific working memory systems. *Memory & Cognition* 2002; 30: 1086-1095.
14. Cowey C.M., Green S. The hippocampus: a "working memory" structure? The effect of hippocampal sclerosis on working memory. *Memory* 1996; 4: 19-30.
15. Dalrymple-Alford J.C., Kalders A.S., Jones R.D., Watson R.W. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994; 57: 360-367.
16. Della Sala S., Baddeley A., Papagno C., Spinnler H. Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 769: 161-171.
17. Della Sala S., Logie R.H. Theoretical and practical implications of dual-task performance in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001; 124: 1479-1481.
18. Duff S., Logie R.H. Processing and storage in working memory: Cognitive capacity or multiple components? *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 2001; 54A: 31-48.
19. Garcia-Villamisar D., Della Sala S. Dual-task performance in adults with autism. *Cognitive Neuropsychiatry* 2002; 7: 63-74.
20. Greene J.D., Hodges J.R., Baddeley A.D. Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1647-1670.
21. Hartley A.A., Little D.M. Age-related differences and similarities in dual-task interference. *J Exp Psychol Gen*. 1999; 128: 416-449.
22. Hartman A., Pickering R.M., Wilson B.A. Is there a central executive deficit after severe head injury? *Clinical Rehabilitation*, 1992; 6: 133-140.
23. Logie R., Cocchini G., Della Sala S., MacPherson S., Baddeley A.D. Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's dis-

ease, *Neuropsychology* 2004; 18: 504-513.  
24. MacPherson S.E., Della Sala S., Logie R.H. Dual-task interference on encoding and retrieval processes in healthy and impaired working memory. *Cortex* 2004; 40: 183-184.  
25. MacPherson S.E., Della Sala S., Logie R.H., Wilcock G.K. Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks. *Cortex*, 2007; 43: in press.

## SUMMARY

### THE TBILISI PAPER AND PENCIL DUAL-TASK

**Inasaridze<sup>1</sup> K., Della Sala S<sup>2</sup>., Logie<sup>2</sup> R.H.**

<sup>1</sup>*Tbilisi State Medical University, Memory Clinic, Tbilisi Georgia;* <sup>2</sup>*Human Cognitive Neuroscience, Psychology, University of Edinburgh, UK*

One function of the central executive component of the working memory model is the coordination of two simultaneous tasks (the dual-task method). The concept of a coordination function has proved effective in identifying brain damaged patients with severe behavioural problems and in discriminating the performance of patients with mild Alzheimer's disease from that of healthy elderly. A computerised version of the dual-task method was successfully used in previous laboratory studies but it is not suited to use in a practical, clinical setting. Thus a paper and pencil version of the dual-task method was devised.

The present study was aimed at refining the paper and pencil dual-task method; investigating whether or not age per se affects performance; assessing its test-retest reliability and providing norms for the Georgian population.

The new paper and pencil version of the dual-task was administered to 64 young and 64 middle-age and elderly participants.

A new, modified, simpler version of the paper and pencil dual-task, the "Tbilisi paper and pencil motor task" was developed. This task has high test-retest reliability and correlates with the established computerised version of the task. No age or education effects were detected.

**Key words:** behavioural problems, working memory

model, dual-task method, Alzheimer's disease, a paper and pencil version of the dual-task method.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА «ТБИЛИССКОЕ МОТОРНОЕ ЗАДАНИЕ КАРАНДАША – И – БУМАГИ»

**Инасаридзе<sup>1</sup> К.Х., Делла Сала<sup>2</sup> С., Логие<sup>2</sup> Р.Х.**

<sup>1</sup>*Тбилисский государственный медицинский университет, клиника памяти, Тбилиси, Грузия;* <sup>2</sup>*Когнитивная нейронаука человека, Эдинбургский университет*

Одной из функций центрального исполнительного элемента рабочей модели памяти является координация двух синхронных заданий (метод двойного задания). Концепция координационной функции доказала свою эффективность при выявлении повреждений мозга у пациентов со сложными поведенческими проблемами и при дифференциации слабых проявлений болезни Альцгеймера от здоровых пожилых пациентов. Компьютерная версия метода двойного задания успешно применялась в предыдущих лабораторных исследованиях, однако она не использовалась в клинической практике. Для клинической практики была разработана версия метода двойного задания – метод «карандаша – и – бумаги».

Целью данного исследования было усовершенствование версии метода двойного задания – метода «карандаша – и – бумаги». Одновременно задачей исследования было установление влияния самого по себе возраста, на методику; кроме того, оценка тест-ретестовой надежности и установление норм для грузинской популяции. Новая версия метода двойного задания – метод «карандаша – и – бумаги» была апробирована на 64-х молодых испытуемых и на 64-х испытуемых среднего возраста и пожилых. Был разработан новый, модифицированный, более простой метод двойного задания карандаша и бумаги «Тбилисское моторное задание карандаша – и – бумаги». Это задание имеет высокую тест-ретестовую надежность и коррелирует с его компьютерной версией. Влияние возраста и уровня образования на методику не выявлено.

## MICROTESLA EXTREMELY LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELDS MAY AMELIORATE HYPERTENSION

Tsutomu Nishimura<sup>1,2</sup>, Kaneo Mohri<sup>3</sup>, Harue Tada<sup>1</sup>, Junichi Yamada<sup>4</sup>,  
Masahiro Suzumura<sup>4</sup>, Masanori Fukushima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, 606-8507, Japan; <sup>2</sup>Kyoto Magnetics Co., Ltd., Kyoto, 602-0861, Japan; <sup>3</sup>Aichi Micro Intelligent Co., Ltd., Aichi, 476-8666, Japan; <sup>4</sup>Ichikawa Koumuten Co., Ltd., Gifu, 500-8518, Japan

In many studies it has been found that extremely low frequency magnetic fields (ELFMF) have no effect on human blood pressure (BP), either systolic blood pressure (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) [1-5]. In contrast, in a self-controlled trial of 60 subjects with arterial hypertension who were each exposed to 10 sessions of a 50-Hz 100- $\mu$ T MF for 12-15 min, Chiuich and Orekhova found that the ELFMF induced a significant decrease in BP [6].

We previously performed a series of experiments to test the effects of ELFMF on water [7-10], human polymorphonuclear leukocytes [11] and fish. Since treatment of highly purified water with a 1- $\mu$ T 8/6-Hz ELFMF produced gradually decreasing electrical resistivity [8] we subsequently focused on investigating the effects of a 1- $\mu$ T 8/6-Hz ELFMF. Here, we report the effects of a 1- $\mu$ T 6/8-Hz MF on BP in humans.

**Material and methods.** The  $\mu$ T ELFMF device comprised a pair of coils (L, 3.0 m; H, 1.7 m), which generated a 1- $\mu$ T 8/6-Hz ELFMF. The distance between the coils was 3 m. We installed the device in the staff common room of Ichikawa Koumuten Co.. All subjects provided informed consent, and the study was approved at a meeting of the directors of Ichikawa Koumuten Co. (note that at that time the company had no Institutional Review Board). Between March 2004 and March 2005, employees of Ichikawa Koumuten Co. aged 20 to 80 years were recruited for the study. Subjects were exposed to the  $\mu$ T ELFMF in at least one approximately 10-min session per week, with only one session permitted per day. Subjects were exposed to the ELFMF over a period of greater than 3 months in order to investigate the effects of repeated exposure. At each assessment time-point (baseline, 1 month, 2 month, and 3 month after the first ELFMF session), subjects' BP was measured three times before exposure and three times after exposure, while the subject was in a sitting position, on each of two separate days. The three pre-exposure and three post-exposure measurements on each of the two days (i.e. a total of 6 measurements) were averaged to arrive at the pre- and post-exposure BP measurements for that time-point, respectively. BP was measured automatically using an ES-P2000A sphygmomanometer (Terumo Corporation). We classified subjects into three groups, hypertensive, normotensive, and hypotensive, using the average

of the baseline pre-exposure SBP measurements (hypertensive subjects >140 mmHg; normotensive subjects 100-140 mmHg; and hypotensive subjects <100 mmHg) in accordance with World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines [12].

The primary endpoint was the difference between the baseline pre-exposure SBP and the 3-month pre-exposure SBP measurements. The secondary endpoint was the difference between the baseline pre-exposure DBP and the 3-month pre-exposure DBP measurements. Data management and statistical analysis were conducted by Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital.

The differences between the pre-exposure baseline and the pre-exposure 3-month SBP and DBP values were tested using the paired t-test for each subgroup. The differences between the baseline, 1-month, 2-month, and 3-month pre-exposure SBP/DBP values and the corresponding post-exposure SBP/DBP values were tested using the paired t-test for each subgroup. A value of 0.05 indicated statistical significance. Statistical analyses were performed using SAS ver. 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

**Results and their discussion.** Data on the subjects are shown in Table 1. Between March 2004 and March 2005, 107 employees of Ichikawa Koumuten Co. volunteered to take part in this study. However, analysis for efficacy was carried out for data from only the 30 subjects who were exposed to more than 15 sessions of ELFMF over more than 3 months. Because we analyzed the difference between the baseline and 3-month pre-exposure BP measurements, we could not include subjects who were exposed to fewer than 15 sessions of ELFMF. The mean age of subjects was 46.5 years (range 28-72 years). All subjects were male. The median number of ELFMF sessions was 31.5 (range 15-78 sessions) over 3 months, and the median duration of exposure sessions was 10.0 min (range 2.0-120.0 min). We advised subjects to undergo ELFMF exposure for about 10 min, but some employees of Ichikawa Koumuten Co. rested in the study room for more than 10 min, and data were also gathered for these subjects. Table 2 shows the baseline, 1-month, 2-month, and 3-month pre- and post-exposure SBP and DBP values for all subjects, the hypertensive subgroup, and the normo-

tensive subgroup. According to a paired t-test, the differences between the baseline and 3-month pre-exposure SBP and DBP values were statistically significant for all subjects ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Although the baseline, 1-month, 2-month, and 3-month post-exposure SBP values were lower than the corresponding pre-exposure SBP values ( $p < 0.001$ ; paired t-test), this tendency was not seen for DBP ( $p = 0.84$ ; paired t-test).

In the hypertensive subgroup ( $n = 12$ ), the average age of subjects was 53.4 years (range 32-72 years). The median

number of ELFMF sessions was 27.5 (range 16-55 sessions) over 3 months, and the median duration of sessions was 10.0 min (range 5.0-59.0 min) (Table 1). According to a paired t-test, the differences between the baseline and 3-month pre-exposure SBP and DBP values were statistically significant for this group ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.021$ , respectively) (Table 2). Although the baseline, 1-month, 2-month, and 3-month post-exposure SBP values were lower than the pre-exposure SBP values in the hypertensive subgroup ( $p = 0.046$ ; paired t-test), this tendency was not seen for DBP ( $p = 0.72$ ; paired t-test).

Table 1. Subject characteristics

	All subjects		Hypertensive subgroup		Normotensive subgroup		P value (t-test)
Number of subjects	30		12		18		
Sex							
Male	30	100%	12	100%	18	100%	
Female	0	0%	0	0%	0	0%	
Age (years)							
Mean	46.5		53.4		41.8		0.01
Range	28-72		32-72		28-70		
<30	1	3.3%	0	0.0%	1	5.6%	
30s	10	33.3%	2	16.7%	8	44.4%	
40s	10	33.3%	4	33.3%	6	33.3%	
50s	3	10.0%	2	16.7%	1	5.6%	
60s	3	10.0%	2	16.7%	1	5.6%	
≥70	3	10.0%	2	16.7%	1	5.6%	
Number of ELFMF sessions							
Median	31.5		27.5		35.5		0.31
Range	15-78		16-55		15-78		
<25	11	36.7%	6	50.0%	5	27.8%	
26-50	13	43.3%	4	33.3%	9	50.0%	
51-75	5	16.7%	2	16.7%	3	16.7%	
≥76	1	3.3%	0	0.0%	1	5.6%	
Duration of session (min/day)							
Median	10.0		10.0		9.0		<0.001
Mean	10.6		11.7		10.0		
Range	2-120		5-59		2-120		

Table 2. Baseline, 1-month, 2-month, and 3-month pre- and post-exposure SBP and DBP values for all subjects, the hypertensive subgroup, and the normotensive subgroup (data are mean ± SD)

	Baseline	1 month	2 month	3 month	p value
All subjects	n=30				
Pre-SBP	136.7±13.2	129.5±12.0	128.0±10.7	123.8±11.2	<0.001
Post-SBP	132.1±12.9	126.8±10.8	124.6±12.1	121.9±9.9	
Pre-DBP	79.0±12.4	74.2±9.2	73.9±12.4	70.6±9.0	<0.001
Post-DBP	78.5±10.3	75.3±9.5	72.1±10.8	72.7±7.6	
Hypertensive subgroup	n=12				
Pre-SBP	149.5±7.3	137.5±12.7	135.0±8.9	129.6±11.1	<0.001
Post-SBP	142.9±10.6	135.6±9.0	133.1±10.8	128.9±8.1	
Pre-DBP	84.7±13.6	79.5±7.5	81.6±7.8	75.0±6.3	0.021
Post-DBP	85.3±9.7	80.8±8.3	78.5±6.5	75.9±6.3	
Normotensive subgroup	n=18				
Pre-SBP	128.1±8.2	124.1±8.0	123.4±9.3	120.5±10.1	0.013
Post-SBP	124.9±8.7	120.9±7.3	118.9±9.4	117.8±8.6	
Pre-DBP	75.3±10.2	70.6±8.6	68.7±12.4	68.0±9.4	0.001
Post-DBP	74.0±8.2	71.7±8.6	67.7±11.0	70.8±7.8	



In the normotensive subgroup (n=18), the average age was 41.8 years (range 28-70 years). The median number of ELFMF sessions was 35.5 (range 15-78 sessions) over 3 months, and the median duration of sessions was 9.0 min (range 2.0-120.0 min) (Table 1). According to a paired t-test, the differences between the baseline and 3-month pre-exposure SBP and DBP values were statistically significant for this group (p=0.013, p=0.001, respectively) (Table 2). Although the baseline, 1-month, 2-month, and 3-month post-exposure SBP values were lower than the pre-exposure values in the normotensive subgroup (p<0.001; paired t-test), this tendency was not seen for DBP (p=0.51; paired t-test).

There were no hypotensive subjects identified in this study.

The effects of ELFMF on BP are controversial, and in this study we examined the effects of a  $\mu$ T ELFMF on BP in human subjects. In this study the number of ELFMF sessions varied for each subject, and there was no control group of hypertensive subjects who were exposed to a sham ELFMF. Regarding regression to the mean, for each assessment point we measured pre-exposure BP three times on each of two days, then averaged the six measurements. Therefore, the probability of regression to the mean was low.

For all 30 subjects the average post-exposure SBP tended to be lower than the pre-exposure SBP. A paired t-test revealed that the differences between the baseline and 3-month pre-exposure SBP and DBP values were statistically significant in the hypertensive and normotensive subgroups. The SBP and DBP of the hypertensive subgroup decreased more than that of the normotensive subgroup. These results suggest that  $\mu$ T ELFMF may have a hypotensive effect on subjects, particularly hypertensive subjects.

The results of the present study correspond with those of a study by Chiuich and Orekhova [6]. In that study, arterial hypertensive subjects were treated with 10 sessions of a 50-Hz 30-mT ELFMF, each of 12-15 minutes' duration, applied to either the forehead or neck [6]. In the forehead group, pre- and post-treatment SBP were 169.7 and 137.1 mmHg, respectively [6]. In the neck group, pre- and post-treatment SBP were 167.8 and 137.7 mmHg, respectively [6]. In the forehead group, pre- and post-treatment peripheral vascular resistance were 970.4 and 1340.0 dyn'sec' cm<sup>-5</sup>, respectively [6]. In the neck group, pre- and post-treatment peripheral vascular resistance were 1083.4 and 1335.0 dyn'sec' cm<sup>-5</sup>, respectively [6]. These increases in peripheral vascular resistance ameliorated hypertension [6]. The differences between the results of Chiuich and Orekhova and other studies (in which it was found that ELFMF had no effect on BP [1-5]) may have been caused by the dif-

ferent durations of exposure, and differences between subjects: in Chiuich and Orekhova's study the subjects were subjected to 10 sessions of ELFMF [6], whereas in other studies, subjects were subjected to only one or two sessions of ELFMF [1-3,5]. In addition, in Chiuich and Orekhova's study, subjects were hypertensive, whereas in the other studies, the subjects were normal [1-5]. In our study, both normal and hypertensive subjects were involved, and subjects were subjected to more than 15 sessions of ELFMF. The BP of the hypertensive subjects decreased more than that of the normal subjects. Repeated treatments and the status of the subjects thus seem to be important in eliciting an effect of ELFMF on BP.

The precise mechanism by which a 6/8-Hz 1- $\mu$ T ELFMF might ameliorate hypertension is unknown. Studies have shown that static magnetic fields (SMF) of up to 8 T produce no changes in major vital signs in humans [13-17]. However, in animal studies, SMF have been found to affect BP regulation [18-27]. SMF induced a significant increase in plasma NO<sub>x</sub> levels in nicardipine-treated rats exposed to SMF relative to unexposed nicardipine-treated rats [19]. It is possible that ELFMF, as well as SMF, may act to increase plasma NO<sub>x</sub> levels and thus exert a hypotensive effect. An opposing theory involves an increase in peripheral vascular resistance, which is supported by the findings of Chiuich and Orekhova as described above.

The results of the present study correspond with those of Chiuich and Orekhova in that we found that ELFMF acts to ameliorate hypertension, regardless of the differences in magnetic flux density. One hypothesis explaining this is that humans may be especially sensitive to 0.001-10-Hz ELFMF, given that the frequencies of naturally-occurring geomagnetic storms are 0.001-10 Hz [28]. Thus, 0.001-10-Hz ELFMF may act catalytically to influence humans physiologically, even when low magnetic flux densities are used.

Although there was no control group of hypertensive subjects who were exposed to a sham ELFMF, this result warrants a controlled clinical trial to determine whether  $\mu$ T ELFMF has a hypotensive effect on hypertensive subjects.

## REFERENCES

1. Chokroverty S., Hening W., Wright D., Walczak T., Goldberg J., Burger R., Belsh J., Patel B., Flynn D., Shah S., Mero R. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995; 97: 36-42.
2. Whittington C.J., Podd J.V., Rapley B.R. Acute effects of 50 Hz magnetic field exposure on human visual task



- and cardiovascular performance. *Bioelectromagnetics* 1996;17(2):131-7.
3. Korpinen L., Partanen J. Influence of 50-Hz electric and magnetic fields on human blood pressure. *Radiat. Environ Biophys.* 1996; 35: 199-204.
  4. Mitsutake G., Otsuka K., Oinuma S. et al. Does exposure to an artificial ULF magnetic field affect blood pressure, heart rate variability and mood? *Biomed Pharmacother.* 2004; 58 (1):S20-7.
  5. Ghione S., Seppia C.D., Mezzasalma L., Bonfiglio L. Effects of 50 Hz electromagnetic fields on electroencephalographic alpha activity, dental pain threshold and cardiovascular parameters in humans. *Neurosci Lett.* 2005; 382:112-17.
  6. Chiuich N.G., Orekhova E.M. Effect of alternating low-frequency magnetic field on central hemodynamics in patients with hypertension. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2004 Mar-Apr; (2):35-6.
  7. Mohri K., Fukushima M. and Matsumoto M. Gradual Decrease of Electric Resistivity in Water Triggered by Milli-Gauss Low Frequency Pulsed Magnetic Field. *Transactions of the Magnetics Society of Japan* 2001; 1(1):22-26.
  8. Mohri K., Fukushima M. Gradual Decreasing Characteristics and Temperature Stability of Electric Resistivity in Water Triggered With Milligauss AC Field. *IEEE Transactions on magnetics* 2002; 38 (5): 3353-3355.
  9. Mohri K., Fukushima M. Milligauss magnetic field triggering reliable self-organization of water with long-range ordered proton transport through cyclotron resonance. *IEEE Transactions on magnetics* 2003; 39(5): 3328-330.
  10. Fukushima M., Kataoka T., Sugiyama N. and Mohri K. Milligauss magnetic field applied pure water exert firefly luciferinluciferase luminescence and induce intracellular calcium elevation of CHO cells without ATP. *IEEE Transactions on magnetics* 2005; 41, (10):4188-4190.
  11. Fukushima M., Mohri K., Kataoka T. and Matsumoto M. Milli gauss pulsed magnetic field applied phosphate buffered saline solution elevates intracellular Ca<sup>2+</sup> level and stimulates phagocytic activity of human neutrophils 2002; 2(2): 15-18.
  12. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
  13. Shellock F.G., Crues J.V. Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical magnetic resonance imaging at 1.5 T. *Radiology* 1987; 163: 259-262.
  14. Shellock F.G., Crues J.V. Temperature changes caused by clinical MR imaging of the brain at 1.5 Tesla using a head coil. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988; 9: 287-291.
  15. Shellock F.G., Schaefer D.J., Crues J.V. Exposure to a 1.5 Tesla static magnetic field does not alter body and skin temperatures in man. *Magn. Reson. Med.* 1989; 11: 371-375.
  16. Kanal E., Shellock F.G., Talagala L. Safety considerations in MR imaging. *Radiology.* 1990; 176: 593-606
  17. Chakeres D.W., Kangarlu A., Boudoulas H., Young D.C. Effect of static magnetic field exposure of up to 8 Tesla on sequential human vital sign measurements. *J Magn. Reson. Imaging.* 2003 Sep;18(3):346-52.
  18. Okano H., Onmori R., Tomita N., Ikada Y. Effects of a moderate-intensity static magnetic field on VEGF-A stimulated endothelial capillary tubule formation in vitro. *Bioelectromagnetics.* 2006 ;27(8):628-40.
  19. Okano H., Ohkubo C. Elevated plasma nitric oxide metabolites in hypertension: synergistic vasodepressor effects of a static magnetic field and nicardipine in spontaneously hypertensive rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;34(1-2):303-8.
  20. Okano H., Ohkubo C. Exposure to a moderate intensity static magnetic field enhances the hypotensive effect of a calcium channel blocker in spontaneously hypertensive rats. *Bioelectromagnetics.* 2005 Dec;26(8):611-23.
  21. Okano H., Ohkubo C. Effects of neck exposure to 5.5 mT static magnetic field on pharmacologically modulated blood pressure in conscious rabbits. *Bioelectromagnetics.* 2005 Sep;26(6):469-80.
  22. Okano H., Masuda H., Ohkubo C. Decreased plasma levels of nitric oxide metabolites, angiotensin II, and aldosterone in spontaneously hypertensive rats exposed to 5 mT static magnetic field. *Bioelectromagnetics.* 2005 Apr;26(3):161-72.
  23. Okano H., Masuda H., Ohkubo C. Effects of 25 mT static magnetic field on blood pressure in reserpine-induced hypotensive Wistar-Kyoto rats. *Bioelectromagnetics.* 2005 Jan;26(1):36-48.
  24. Okano H., Ohkubo C. Anti-pressor effects of whole body exposure to static magnetic field on pharmacologically induced hypertension in conscious rabbits. *Bioelectromagnetics.* 2003 Feb;24(2):139-47.
  25. Okano H., Ohkubo C. Modulatory effects of static magnetic fields on blood pressure in rabbits. *Bioelectromagnetics.* 2001 Sep;22(6):408-18.
  26. Okano H., Ohkubo C. Effects of static magnetic fields on plasma levels of angiotensin II and aldosterone associated with arterial blood pressure in genetically hypertensive rats. *Bioelectromagnetics.* 2003 Sep;24(6):403-12.
  27. Okano H., Gmitrov J., Ohkubo C. Biphasic effects of static magnetic fields on cutaneous microcirculation in rabbits. *Bioelectromagnetics.* 1999;20(3):161-71.
  28. Ptitsyna N.G., Villoresi G., Dorman L.I., Iucci N., Tyasto M.I. Natural and man-made low-frequency magnetic fields as a potential health hazard. *Physics-Uspekh* 1998; 41 (7): 687-709.

## SUMMARY

### MICROTESLA EXTREMELY LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELDS MAY AMELIORATE HYPERTENSION

Tsutomu Nishimura<sup>1,2</sup>, Kaneo Mohri<sup>3</sup>, Harue Tada<sup>1</sup>, Junichi Yamada<sup>4</sup>,  
Masahiro Suzumura<sup>4</sup>, Masanori Fukushima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, 606-8507, Japan; <sup>2</sup>Kyoto Magnetics Co., Ltd., Kyoto, 602-0861, Japan; <sup>3</sup>Aichi Micro Intelligent Co., Ltd., Aichi, 476-8666, Japan; <sup>4</sup>Ichikawa Koumuten Co., Ltd., Gifu, 500-8518, Japan

We studied the effects of a micro-Tesla extremely low frequency magnetic field ( $\mu\text{T}$  ELFMF) on blood pressure. A 1- $\mu\text{T}$  magnetic field was generated by Helmholtz coils (L, 3.0 m; H, 1.7 m) with 8/6-Hz alternating current. This study was carried out between March 2004 and March 2005, and data from a total of 30 volunteers were analyzed. The subjects' blood pressure was measured before and after exposure, at baseline, and 1, 2 and 3 months after the first ELFMF session. The mean age of the subjects was 46.5 years (range, 28-72 years). The median number of ELFMF sessions was 31.5, and the median duration of each session was 10.0 min (range,

2.0-120.0 min). In the hypertensive and normotensive subgroups, the difference between the baseline and 3-month pre-exposure systolic blood pressure (SBP) measurements was statistically significant ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.013$ , respectively; paired t-test). The SBP of the hypertensive subgroup decreased more than that of the normotensive subgroup. These data suggest that the  $\mu\text{T}$  ELFMF may have a hypotensive effect on subjects, particularly hypertensive subjects.

**Key words:** Hypertension; Clinical trials; ELF; blood pressure.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОТЕСЛА МАГНИТНОГО ПОЛЯ КРАЙНЕ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Тсутому Нишимура<sup>1,2</sup>, Канео Мори<sup>3</sup>, Харуе Тада<sup>1</sup>, Юнichi Ямада<sup>4</sup>,  
Масахиро Судзумура<sup>4</sup>, Масанори Фукушима<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский центр перевода госпиталя при университете Киото,  
Отдел клинического испытания и управления, Киото, 606-8507, Япония;

<sup>2</sup>Предприятие с ограниченной ответственностью, Киото Магнетизма, Киото, 602-0861, Япония;

<sup>3</sup>Предприятие с ограниченной ответственностью, Айчи Микро Интеллиджент, Айчи, 476-8666, Япония;

<sup>4</sup>Предприятие с ограниченной ответственностью, Ичикава Коумутен, Гифу, 500-8518, Япония

Нами исследовано влияние микро-Тесла магнитного поля крайне низкой частоты ( $\mu\text{T}$  ELFMF) на кровяное давление. Магнитное поле силой 1- $\mu\text{T}$  генерировали кольцами Гельмгольца (L, 3.0 м; H, 1.7 м) с 8/6-Гц переменным током. Данное исследование проводилось с марта 2004 по март 2005. Были проанализированы данные, полученные при исследовании 30 добровольцев. Давление крови измерялось перед магнитным воздействием, и после воздействия: на базовой линии, через 1, 2 и 3 месяца после первой ELFMF сессии. Средний возраст испытуемых составлял 46.5 лет (в пределах 28-72 лет). Среднее число ELFMF сессий

составляло 31.5. Средняя продолжительность каждой сессии составляла 10.0 мин (в пределах, 2.0-120.0 мин). В нормотензивной и гипертензивной подгруппах, различия показателей систолического давления (СД) между базовой линией и 3-месячным предварительным экспонированием были статистически достоверны ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.013$ , соответственно; спаренный t-test). Систолическое давление в гипертензивной подгруппе понижалось в большей степени, чем в нормотензивной подгруппе. Полученные данные позволяют предположить, что  $\mu\text{T}$  ELFMF оказывают гипотензивный эффект на гипертоников.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ТОПОЛЯ *POPULUS NIGRA* В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

Кипиани Н.В., Кучухидзе Дж.К., Чичуа З.Дж., Кипиани В.А., Датунашвили И.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Одна из самых распространенных болезней человека – пародонтит по сей день остается в центре внимания исследователей-стоматологов [3,4,6,8], что обусловлено весьма частой хронизацией и рецидивами заболевания, тяжелым поражением зубо-десенного аппарата, нарушением жевания, эстетическим дискомфортом и диктует необходимость изыскания новых природных растительных средств для его патогенетического лечения. Результаты проведенных за последнее десятилетие исследований [2,6,7,15] указывают, что вещества эти должны обладать антимикробным, противовоспалительным, антиоксидантным действием. По нашим данным, вышеназванными свойствами, по всей вероятности, обладают соединения, содержащиеся в листовых почках тополя грузинской флоры - *Populus Nigra*. Апробацию полученных из них препаратов, естественно, следует провести в эксперименте.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилась оценка эффективности препаратов листовых почек *Populus Nigra* при экспериментальном пародонтите.

**Материал и методы.** Экспериментальный пародонтит воспроизводили у 38-и половозрелых крыс методом Воложина В.И. и Виноградовой С.В. наложением лигатуры вокруг шейки зуба после расслоения тканей. У 20-и из них лечение препаратами *Populus Nigra* не проводилось; 18 крыс такому лечению подверглись после появления достоверных признаков пародонтита, 15 крыс служили контролем.

Лечение экстрактом и мазью *Populus Nigra* начинали спустя 1,5 месяца после наложения лигатуры. Для изучения электронно-парамагнитных (ЭПР) центров десен, ее ткань помещали в трубочки длиной 20 мм и замораживали до температуры жидкого азота (-196°C). Спектры ЭПР ткани десен крыс регистрировали на радиоспектрометре РЭ 1307, снабженном компьютерной системой накопления сигналов. Мы стремились определить также ЭПР-спектры альвеолярной ткани нижней челюсти. Однако, ЭПР-сигналы этой ткани не выявлялись, по всей вероятности, по причине низкого уровня окислительного метаболизма в костной ткани, который недостаточен для производства парамагнитных центров в концентрациях в пределах чувствительности радиоспектрометра.

Для лечения экспериментального пародонтита применяли мазь и экстракт листовых почек тополя *Populus Nigra* - десны экспериментальных животных смазывали мазью, экстракт же добавляли к питьевой воде. Детальное описание препаратов приводится ниже.

*Препараты из листовых почек тополя Populus Nigra - мазь и экстракт.* В настоящее время весьма актуальным является создание новых лекарственных лечебных препаратов растительного происхождения и их применение в медицине. В этом плане особое внимание привлекают весьма распространенные в растительном мире феноловые соединения, к ним принадлежат флавоноиды, дубильные вещества, оксикумарины и др., характеризующиеся широким спектром биологического действия. Самым значимым из них для медицины является *Populus Nigra*, с древних времен успешно применяемый в народной медицине. Лекарственные средства, полученные из этого растения, обладают антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Если учесть, что пародонтит является воспалением тканей пародонта, продуцируемым микробами [3-5 и др.] на фоне сниженного местного иммунитета [9,11-14] и усиления пероксидационных процессов [2,7], логично допустить, что препараты *Populus Nigra* должны быть эффективными средствами для лечения пародонтита. Поэтому нашей задачей явилось при участии французских ученых [10] создание и апробация препаратов листовых почек *Populus Nigra* для лечения экспериментального пародонтита у крыс.

Предложена лечебная мазь, которая содержит моноглицериддистиллят, парфюмерное масло и спиртовый экстракт листовых почек *Populus Nigra* в нижеприведенном соотношении ингредиентов: моноглицериддистиллят - 20-22, парфюмерное масло - 70-77, спиртовой экстракт листовых почек *Populus Nigra* - 1-10. Избранное соотношение ингредиентов в лечебной мази обеспечивает желаемые оптимальные лечебные свойства мази, усиливающие эффект ее действия при лечении пародонтита. Растительным сырьем использованы листовые почки *Populus Nigra*, содержащие флавоноиды, витамин С, каротин, токоферол, гликозиды - салицин и популин [10]. Предварительные исследования показали, что предложенная мазь характеризуется противовоспалительным, антимикробным и антиоксидантным действием. Аналогичным лечебной мази дей-

ствием обладает изготовленный из листовных почек *Populus Nigra* экстракт, имеющий такой же эффект действия. Указанные препараты (мазь и экстракт) отличаются как способом изготовления, так и применения.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены данные об ЭПР-спектре десен здоровых крыс, а также крыс с экспериментальным пародонтитом нелеченных (20) и леченных мазью и экстрактом из почек *Populus Nigra* (18). Из приведенных в таблице данных следует, что при экспериментальном пародонтите без лечения, в ткани десен интенсивность свободнорадикального ЭПР-сигнала увеличивается на 24% от нормального уровня, полуширина же его уменьшается на 11% по сравнению с контролем. Интенсивность ЭПР-сигнала FeS-центров увеличивается на 31%, Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов - на 21% по сравнению с контролем. Наряду с этим, в ткани десен появляется отсутствующий в деснах здоровых животных довольно интенсивный ЭПР-сигнал Fe<sup>2+</sup> и сигналы FeSNO и

Mo<sup>5+</sup> малой амплитуд, на 40% уменьшается ЭПР-сигнал свободного железа (Fe<sup>2+</sup>), сигналы нитрозильных комплексов негемового железа (FeSNO) и слабый ЭПР сигнал Mo<sup>5+</sup>; сигнал ЭПР моонитрозильных комплексов железа уменьшается на 40%, что указывает на уменьшение содержания свободного NO в ткани десен. В целом, ЭПР-спектр крыс с нелеченным пародонтитом схож с ЭПР-спектром человека с пародонтитом средней тяжести и тяжелой формы.

Лечение экспериментального пародонтита препаратами *Populus Nigra* способствовало восстановлению параметров ЭПР сигналов десен крыс до контрольного уровня - исчезли ЭПР сигналы Fe<sup>2+</sup> и Mo<sup>5+</sup>, интенсивность ЭПР сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов хотя и приближалась к норме, однако оставалась достаточно высокой, что указывает на весьма высокую интенсивность процессов свободнорадикального окисления и создает опасность возникновения новой волны воспаления в ткани десен.

Таблица. Электронно-парамагнитные сигналы десен крыс в норме, при экспериментальном пародонтите без лечения и после лечения препаратами *Populus Nigra*

	Контрольные животные n=15		Крысы с нелеченным пародонтитом n=20	Крысы после лечения пародонтита n=18
	s	ΔH		
Свободнорадикальные сигналы g=2,00	s	30,4±0,9	38,6±0,8	26,8±1,0
	ΔH	13,0±0,5	10,2±0,6	12,1±0,5
FeS-содержащие белки g=1,94	20,0±1,7		29,2±1,8	23,2±1,8
Fe <sup>2+</sup> g=2,25	-		32,0±3,5	-
FeS-NO g=2,03	-		8,2±0,9	-
Mn <sup>2+</sup> -содержащие комплексы g=2,14	5,5±0,7		18,0±1,6	8,3±1,2
Mo <sup>5+</sup> содержащие комплексы g=1,97	-		8,4±1,1	-
Моонитрозильные комплексы железа g=2,01	47±1,8		28,2±1,6	42,2±1,5

Анализ полученных нами результатов показал, что при экспериментальном пародонтите нарушается транспорт электронов на НАДН убихинооксиредуктазном участке, что проявляется в увеличении доли убисеминионов в свободнорадикальном сигнале (уменьшением его полуширины ДН) и увеличением сигнала железосерных центров НАДН дегидрогеназы.

При нарушении транспорта электронов в митохондриях угнетается окислительное фосфорилирование и синтез макроэргических соединений, что способствует интенсификации гипоксантинооксидазного пути и усиленной трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу и проявляется в появлении сигнала ЭПР Mo<sup>5+</sup>-содержащей ксантинооксидазы в спектре десен, которая наряду с семиубихиноном, является генератором супероксиданионрадикалов. Интенсификация

образования свободнорадикальных форм кислорода сопровождается повреждением мембранных структур клеток, на что указывает резкое увеличение ЭПР-сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов и сигнала свободного Fe<sup>2+</sup>, которые сами по себе являются промоторами пероксидативных процессов. Увеличение интенсивности сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов указывает также на инактивацию митохондриальной супероксиддисмутазы, что обуславливает снижение антиоксидантной защиты тканей и интенсификации окислительного стресса. Окислительный стресс посредством ядерного фактора NF-kB воздействует на экспрессию TNF-α и IL-1β [14], чем создает условия для дальнейшего усугубления заболевания десен.

Существенное увеличение сигналов ЭПР моонитрозильных комплексов железа в ткани десен указывает



на снижение содержания свободного NO и, соответственно, уменьшение местного иммунитета и антимикробной резистентности, регенерационной способности ткани, что также играет весьма существенную роль в усугублении воспалительного процесса и истощении ткани десен.

Применение препаратов листовых почек тополя *Populus nigra* нормализует митохондриальное дыхание, снижает проявление признаков воспаления, резко улучшает показатели параметров ЭПР ткани десен, однако полной его нормализации не происходит - остается опасность нарастания пероксидации (что, вообще, характерно для пародонтита). Несмотря на это, очевидно, что мощные антиоксидантные и противовоспалительные свойства препаратов тополя *Populus nigra* позволяют рекомендовать их как эффективные реабилитационные лечебные средства гингивита и пародонтита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Г.В. О местных иммунных механизмах поражения зубов и пародонта при периодической болезни. *Стоматология* 1998; 5: 4-7.
2. Бабина О.А. и соавт. Источники активных форм кислорода в тканях ротовой полости в норме и при патологии. *Стоматология* 1999; 5: 9-11.
3. Бажанов Н.Н. *Стоматология*. М.: 2000; 304.
4. Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Дмитриева Н.А. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии. М.: 2004; 840.
5. Зеленова Е.Г. и соавт. Микрофлора полости рта. М.: 2004; 160.
6. Ивериели М. Применение адгезивных материалов в

комплексном лечении пародонтита. *Материалы международного конгресса стоматологов*. Тб.: 2000; 148-151.

7. Кипиани Н.В. и соавт. Окислительные процессы при пародонтите. *Internat. J. of Immunorehabilitation* 2000; 2: 291-292.

8. Николаев А.И., Цепов Л.М. *Практическая терапевтическая стоматология*. М.: 2007; 328. 9. Цветкова О., Арутюнов С., Романенко Н. Применение иммуномодулятора "Галавит" в комплексном лечении болезней пародонта. *Материалы II международного конгресса стоматологов*. Тб.: 2000; 318-321.

10. Kuchuchidze J., Favel A., Regli P., Kipiani N. Antifungal activity of *Populus Nigra* matsh (Salicacea). *Abstract of first Internat. Pharmacevtical Congress* 2002; 49-50.

11. Mogi M. et al. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 1999; 44(6): 535-539.

12. Murakami S., Hino E. et al. Direct interaction between gingival fibroblasts and lymphoid cells induces inflammatory cytokine expression in gingival fibroblasts. *J. Dent Res.* 1999; 78(1): 69-76.

13. Seymour A.J. et al. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease cellular and molecular mechanisms. *J. of Periodontal Research* 1993; 5: 478-486.

14. Sharp L. et al. A lipid A-associated protein of *porphyromonas gigivalis*, derived from the haemagglutinating domain of the RI protease gene family, is a potent stimulator of interleukin 6 synthesis. *Microbiology* 1998; 144 (Pt 11): 3019-26.

15. Toljanic J.A et al. An evolution of a dentifrice containing salivary peroxidase elements for the control of gingival disease in patients. *J. of Prosthetic Dentistry*, 1997; 3: 292-295.

#### SUMMARY

#### APPLICATION OF POPULUS NIGRA PREPARATIONS AT EXPERIMENTAL PARODONTITIS

Kipiani N., Kuchukhidze J., Chichua Z., Kipiani V., Datunashvili I.

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Severe oxidative stress, developed under experimental periodontitis is accompanied by disturbances in mitochondrial respiration in tissue cells of gingiva, membrane damage and release of Fe<sup>2+</sup> and Mn<sup>2+</sup>, leading to the worsening of inflammation process and gingival tissue necrosis.

Reduction of free nitric oxide in gingival tissue appeared to be characteristic for experimental parodontitis: decreases local immunity, antimicrobial resistance, and tissue regeneration, disturbs blood supply and tissue trophism, which forwards important role in deepening of inflammation process and wasting of gingival tissue.

Application of preparations derived from black poplar (*Populus Nigra*) gemma standardizes mitochondrial respiration, reduces presentation of inflammation, and considerably improves EPR-spectrum of gingival tissue. Though the complete normalization is not achieved - hazard of peroxidation still remains, the applied preparations, due to their strong anti-oxidative and anti-inflammatory activities is as an effective and rehabilitative means to tackle gingivitis and peiodontitis.

**Key words:** parodontitis, treatment of parodontitis, black poplar (*Populus Nigra*) gemma.



## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ТОПОЛЯ POPULUS NIGRA В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

Кипиани Н.В., Кучухидзе Дж.К., Чичуа З.Дж., Кипиани В.А., Датунашвили И.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Тяжелый оксидационный стресс, развивающийся при экспериментальном пародонтите крыс, сопровождается нарушением митохондриального дыхания в клетках ткани десен, повреждением их мембран, высвобождением мощных промоторов пероксидации -  $Fe^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ , что приводит к прогрессированию воспаления и гибели тканей десен.

Уменьшение свободного нитрооксида в ткани десен, характерное для экспериментального пародонтита, снижает местный иммунитет, антимикробную резистентность, регенерацию ткани, нарушает кровоснабжение и трофику ткани, что также способствует усугублению воспалительного процесса и истощению ткани десен.

Применение препаратов лиственных почек тополя *Populus nigra* нормализует митохондриальное дыхание, снижает проявления воспаления, резко улучшает ЭПР-спектр ткани десен, однако полной нормализации не происходит - остается опасность нарастания пероксидации. Несмотря на это, очевидно, что предложенные нами препараты, ввиду их мощного антиоксидантного и противовоспалительного действия, могут быть рекомендованы как эффективные реабилитационные лечебные средства гингивита и пародонтита.

---

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Н.В., Петриашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Феномен апоптоза входит в круг важнейших проблем биологии и медицины, которые в последние годы являются объектом самого пристального внимания. Сложнейший по механизму процесс апоптоза лежит в основе жизнедеятельности как отдельных клеток, так и целостного организма в норме и при патологии.

Апоптоз, форма смерти клетки [3,5,7,8], проявляющийся в уменьшении ее объема, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении мембраны клетки без выхода ее содержимого наружу (“морфологический” подход). Причиной апоптоза, запрограммированной смерти клетки, является реализация генетической программы клетки или ответ на внешний сигнал, который требует затрат энергии и синтеза макромолекул (“биохимический” подход) [13].

Термин «апоптоз» (греч. “листопад”) впервые применил Кегг J. в 1972 году для обозначения той формы смерти клетки, прототипом которой является гибель тимоцитов под влиянием глюкокортикоидов [15]. Она отождествлялась с запрограммированной смертью клетки. Физиологическое значение новообнаруженного феномена трудно было переоценить, хотя активное его изучение возобновилось лишь в 80-ых годах. В лаборатории Wyllie A.H. [15] были установлены связь апоптоза с каталитической деградацией ДНМ ядерными эндонуклеазами, активный энергозависимый характер апоптоза. Интерес к апоптозу постепенно усиливался. С разработкой новых методических возможностей регистрации, изучения и анализа молекулярных механизмов апоптоза появилась возможность его углубленного исследования. Без установления сути феномена запрограммированной смерти клетки невоз-

можно осмысление и понимание таких актуальных вопросов медицины, как иммунный гомеостаз и онкогенез [3,4]. Накопившаяся информация требовала пересмотра многих концептуальных вопросов как в физиологическом, так и патологическом аспектах. Вместо установившихся взглядов относительно смерти клетки, как об отрицательном явлении, сформировалось мнение о том, что смерть клетки, частично, является закономерным и необходимым процессом, само же существование организма подразумевает равновесие между жизнью и смертью на уровне клеточных популяций. Апоптоз уже не рассматривали как патологическое явление. Более того, в патогенезе многих патологических процессов и болезней ведущим звеном считался уже не апоптоз, а нарушение этой формы смерти клетки.

Апоптоз, весьма распространенный биологический феномен самоуничтожения клетки, определяет клеточный гомеостаз и архитектуру организма. Им регулируются количественное постоянство клеток в организме и соотношение различных типов клеток, определяется форма органов и отдельных его частей, происходит избавление организма от генетически дефектных клеток. В популяции неразмножающихся клеток роль апоптоза минимальна и выражается только ответом клетки на внешнее воздействие, тогда как в пролиферирующей клеточной популяции этот процесс

имеет огромное значение - им регулируются и корректируются процессы пролиферации и дифференциации клеток. Клетка, выполнившая свою функцию, элиминируется и заменяется с помощью апоптоза. К физиологическому апоптозу относится также избавление организма от измененных и перерожденных клеток. Запрограммированная смерть является процессом самоуничтожения клетки, который кодирован генетически и включается в нужное время с нужной интенсивностью, являясь необходимым условием существования организма.

*Нарушения апоптоза* являются основой многих патологических процессов и, соответственно, заболеваний. К «патологическому апоптозу» относится как усиление, так и ослабление интенсивности процесса, которые являются результатом повреждающего действия внешних факторов или генетического дефекта. Само воздействие внешней среды на клетку, с точки зрения включения апоптоза и нарушения течения этого процесса, реализуется: 1) воздействием того же сигнального аппарата, который включает физиологический апоптоз, однако происходит изменение интенсивности сигнала или ошибка включения; 2) повреждением клетки под влиянием внешней среды (схема 1), что, в случае недостаточности защитных механизмов, вызывает апоптоз (включенный при повреждении ДНК апоптоз относится к физиологическому).

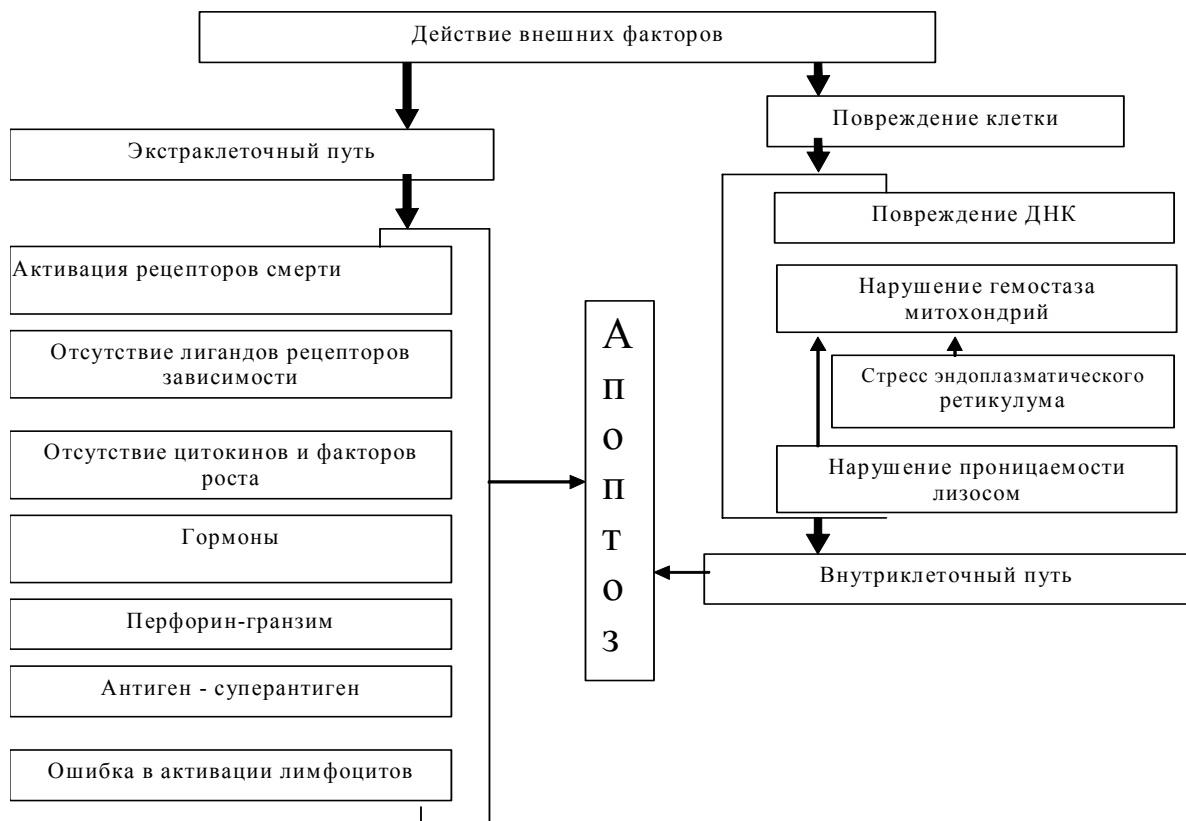


Схема 1. Факторы апоптоза

В течении апоптоза различают три стадии: I - индуктивная, II - эффекторная (формирование внутриклеточных сигналов апоптоза), III - деградиционная – активация апоптозспецифических протеаз – каспаз, деградиация жизненно важных белков и ДНК. Последние две стадии являются общими для всех разновидностей апоптоза, первая же зависит как от типа клетки, так и от включающего (индукторного) фактора [5,21,26].

*Причины инициации* (включения) апоптоза разнообразны, но механизму же включения различают экстрацеллюлярную (внешнюю) и внутреннюю инициацию. Экстрацеллюлярный или внешний механизм подразумевает восприятие клеткой полученного сигнала, т.е. рецепцию апоптоза; он связан с действием специфических лигандов на соответствующие рецепторы (рецепторы смерти). Существует группа рецепторов [2,5], основными функциями которых являются восприятие и передача сигнала апоптоза:

1. Fas рецепторы (APO-1/CD95) изучены лучше, чем другие [6,9,11]. Они образуются на поверхности клетки спонтанно (в гепатоцитах и кортикальных тимоцитах), или после их активации (в зрелых лимфоцитах). Природным (естественным) лигандом этого рецептора является Fas-лиганд - молекула, которая в виде тримера представлена, преимущественно, на мембранах клеток иммунологически привилегированных тканей и является аналогом лигандов семейства рецепторов TNF- $\alpha$ , CD40L и фактора роста нервов [17,18,23].

2. Рецепторы смерти – белки DR (Death receptors) DR3 (APO-3), DR4 (TRAIL R1), DR5 (TRAIL-R2) - представители семейства факторов роста нервов [2,5]. Их лигандом являются TNF- $\alpha$  и TRAIL-цитокины, считающиеся мощными индукторами процесса апоптоза. Эти рецепторы ответственны за реализацию различных эффектов TNF. Из них только у TNFR1 существует цитоплазматический домен смерти, посредством которого передается летальный сигнал.

3. Мембранные молекулы CD30, CD40 [4,14].

4. Рецепторы зависимости осуществляют инициацию апоптоза в случае отсутствия соответствующего лиганда. Они расположены как на, так и внутри мембраны [2]. Ввиду того, что и в этом случае инициация апоптоза зависит от наличия лиганда (апоптоз включается в случае его отсутствия), этот путь апоптоза также считается внешним. У рецепторов этого семейства существует общее свойство – характер и эффект передаваемого ими сигнала зависят от доступности рецептора для лиганда. Рецептор зависимости, после связывания с лигандом, передает клетке сигнал спасения, дифференциации и

миграции, или, в случае отсутствия лиганда, ведет клетку к апоптозу. Исходя из этого, жизнеспособность клетки, на поверхности которой находится эти рецепторы, зависит от наличия или отсутствия лиганда. Например, кроветворные клетки на определенном этапе развития погибают ввиду недостатка или отсутствия цитокинов. Спасующим фактором для клетки является колониястимулирующий фактор. Этот механизм до конца не изучен, хотя известно, что он протекает при участии каспаз. К ним относятся нетрин-1, интегрин  $\alpha_7\beta_3$  и  $\alpha_5\beta_1$ , лиганды экстрацеллюлярного матрикса (ламинин), рецепторы андрогена и др. Потеря рецепторов зависимости или нарушение их функции считается одним из механизмов развития злокачественных опухолей.

5. К внешнему пути развития апоптоза относится уничтожение клеток-мишеней цитотоксическими и природными клетками-киллерами – перфоридами и гранзимами. Цитотоксические клетки действуют на мембрану клетки-мишени с помощью перфоринов [10,11,14]. В результате этого, в мембранах клеток образуются поры, сквозь которые проникают гранзины-протеазы, разрушающие пептидные связи с остатками аргинина. Их мишенью являются предшественники сульфидных протеаз, которые активируются P34<sup>cdc</sup>-киназой и, обуславливая преждевременный переход в апоптотическую фазу клеточного цикла, способствуют апоптозу клетки.

6. Рецепторы апоптоза встречаются и в ядре клетки, например, классическими индукторами апоптоза являются кортикостероиды (для тимоцитов), рецептор которых находится в ядре.

7. Провоцировать апоптоз способен и антиген. В этом случае восприятие сигнала апоптоза происходит с помощью рецептора Т-лимфоцита TCR-CD3. Таким же путем активируется и процесс пролиферации лимфоцитов. Рецептор, как триггер апоптоза, выступает только в особых случаях. В лимфоцитах активация и индукция апоптоза имеют общие компоненты. Под действием антигена, суперантигена и антитела митогенного лектина (перекрестно соединяющего молекулы рецептора) апоптоз включается в случаях отсутствия: 1) дополнительного сигнала (костимуляции молекулой CD28) [14]; 2) повторного воздействия лиганда на уже активированную клетку; 3) фактора роста (например, IL2); 4) предварительного перекрещивания CD4 [18].

Таким образом, существуют биологически активные соединения и гормоны, под действием которых включается программа самоубийства клетки. Мы предлагаем назвать их «*медиаторами апоптоза*». Классическими медиаторами апоптоза являются: FASL, TNF $\alpha$ ,

гранзины, кортикостероиды, эстрогены, андрогены, из цитокинов – интерлейкины (которые в одних популяциях вызывают, а в иных популяциях клеток угнетают апоптоз). Например, для природных клеток-киллеров индукторами апоптоза являются IL-2, IL-12, для периферических моноцитов - IL-4, IL-10, для Т-лимфоцитов - IL-10. IL-4 угнетает апоптоз в периферических моноцитах. Только ингибирующим действием обладают IL-3, IL-6, IL-9. Активированный Т-лимфоцит апоптотически погибает при отсутствии IL-2.

Мощным сигналом апоптоза является повышение  $Ca^{2+}$  во внутриклеточном матриксе, что непосредственно активирует эндонуклеазу, не требуя активации протеинкиназы С. Сильными медиаторами апоптоза следует считать  $OH^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$  свободные радикалы [2], которые вызывают запуск запрограммированной смерти клетки различными механизмами (см. ниже).

После действия сигнала апоптоза, внутриклеточная его передача происходит в два этапа: первый этап – вариабельный, зависит от механизма запуска и типа клетки, второй - универсален для всех типов апоптоза. При действии лиганда рецептор претерпевает тримеризацию. У рецепторов смерти в цитоплазматическом хвосте имеется т.н. домен смерти (DD) [8,9]. При активации из него образуется молекулярный кластер – сигнальный комплекс смерти. При Fas-зависимом апоптозе соединение Fas-лиганда с Fas-рецептором вызывает изменение конформации его цитоплазматического домена. FADD-адапторная молекула (Fas-associated death domain, receptor interacting protein) активирует каспазу-8 или FLIASE (FADD-like IL-1  $\beta$ -converting enzyme), что означает включение второго - общего этапа апоптоза. Аналогичное происходит и при активации посредством ФНО (фактора некроза опухоли) рецептора TNFR1. Рецептор, в этом случае, взаимодействует с TRADD-адапторным белком, который соединяется с FADD и RIP.

Взаимодействием TNF $\alpha$  с TNFR1 возможна передача сигнала адапторному белку с помощью RIP, что, путем активации каспазы-2 и не установленными ещё механизмами, вызывает апоптоз.

У TRAIL-R3 и TRAIL-R4, в отличие от TRAIL-R1 и TRAIL-R2, нет цитоплазматического домена смерти, связь лиганда с этим рецептором не вызывает апоптоза и эти рецепторы принято считать ловушками TRAIL [2]. Они обуславливают устойчивость клетки к TRAIL-зависимому апоптозу.

Выше было отмечено, что включение апоптоза возможно и внутренним механизмом. К *внутреннему*

*механизму* относится включение апоптоза с участием эндоплазматического ретикулума, лизосом и ядра клетки, хотя он, в основном, ассоциирован с митохондриями - в индукции апоптоза активно участвуют освобождение и эффект митохондриальных факторов. Внутриклеточный механизм запрограммированной смерти, вызванный внешними факторами, запускает апоптоз непосредственно через митохондрии [19,21,30].

Роль митохондриальных изменений в развитии апоптоза общепризнана. К ним относятся: снижение положительного заряда внутренней поверхности мембраны митохондрий с нарушением мембранного потенциала, повышение проницаемости мембраны, ее дезинтеграция, нарушение транспорта электронов, снижение содержания восстановленного глутатиона, усиление образования супероксида-ниона, выход  $Ca^{2+}$  и митохондриальных белков в цитоплазму [2].

Механизм высвобождения факторов апоптоза из митохондрий в ответ на сигнал, по сей день, остается предметом исследований и дискуссий. Согласно одной из гипотез, при набухании митохондрии разрывается ее внешняя мембрана. Считают также, что в особых условиях мембрана митохондрии оказывается временно проницаемой - образуются т.н. *поры временной проницаемости* (ПВП) [19,30]. Их приблизительная локализация – место контакта внешней и внутренней мембран митохондрий. Поры дают возможность обмена молекул, в том числе и протеиновых, между матриксом и цитоплазмой. Белки семейства Bcl-2 регулируют открытие ПВП путем взаимодействия с основными компонентами пор. Поры формируются при гиперполяризации внутренней мембраны, нарушении обмена АТФ между митохондриями и цитолизом при повреждении внешней мембраны.

Одним из механизмов открытия ПВП является повышение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в матриксе митохондрий. Вхождение в митохондрию  $Ca^{2+}$  осуществляется специфической транслоказой путем трансмембранного ионного обмена под влиянием отрицательного градиента мембраны и изменений pH. При нарастании  $Ca^{2+}$  в митохондриях, переносчики перенасыщаются этими ионами, открываются ПВП и  $Ca^{2+}$  выбрасывается из каналов. Повышение количества ионов  $Ca^{2+}$  в матриксе митохондрий при оксидационном стрессе обусловлено увеличением образования свободных радикалов, сам же оксидационный стресс часто является результатом нарушения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий [1,16]. При развитии патологического процесса уменьшение содержания АТФ в клетке, способствует усилению образования супероксидрадикалов – развивается окси-

дационный стресс. Индукция апоптоза через митохондрии связана именно с этими процессами, непосредственное же включение апоптоза происходит под влиянием находящихся в межмембранном пространстве митохондрий апоптогенных факторов - цитохрома С, АIF, эндонуклеазы G и регулирующих белков Smac\DIABLO и Omi\HtrA2 [2,5,7,8]. Цитохром С связан с внутренней митохондриальной мембраной, под влиянием индукторов апоптоза он высвобождается в цитоплазму, образует апоптосому, которая активирует каспазу 9. Последний, путем протеолиза, активирует эффекторную каспазу - 3.

*AIF - митохондриальный белок*, который под действием факторов апоптоза транслоцируется в ядро и вызывает фрагментацию ДНК. Эндонуклеаза G после высвобождения из митохондрий вызывает фрагментацию ДНК как каспаззависимым, так и каспазнезависимым путями [19,30].

Включение апоптоза из ядра является одним из примеров физиологического апоптоза, назначением которого является разрушение генетически дефектных клеток. В этом процессе большое значение придается белку Р-53, который является онкосупрессором [20,26]. Его экспрессия повышает чувствительность клетки к повреждающему фактору, а дефицит – усиливает жизнеспособность поврежденных клеток, что является одной из основ канцерогенеза [27,29]. Апоптоз может быть индуцирован и повреждением эндоплазматического ретикулума. Нарушение гомеостаза Вах и Вак белков, накопление белков неправильного строения повреждают его, Вах и Вак белки встраиваются в его мембрану и стимулируют выход  $Ca^{2+}$  из депо, повышая их концентрацию в митохондриях, вследствие чего открываются ПВП и высвобождаются факторы апоптоза.

Изменение проницаемости лизосом и попадание протеолитических ферментов в цитоплазму до последнего времени ассоциировалось с некрозом. В настоящее время считают, что степень изменений мембраны лизосом определяет развитие апоптоза или некроза. Если при попадании большого количества протеаз в клетку, защитные механизмы оказываются недостаточными, происходит инициация запрограммированной смерти, апоптоз реализуется как каспаззависимым путем, так и через митохондрии. Выброшенные протеазы изменяют функционирование митохондрий, высвобождая факторы апоптоза, которые активируют каспазы.

Независимо от причин и механизмов развития апоптоза, последний этап его является общим, реализуется активацией серосодержащих протеаз и терминальных каспаз [7]. В состоянии покоя в клетке кас-

пазы представлены неактивными молекулами – предшественниками. Существуют две группы каспаз [59]: *инициаторные* (каспаза 8,9, возможно 2 и 10) и *эффекторные* (каспазы 3,6,7). Активация и функционирование каспаз носят каскадный характер. Индукторы апоптоза активируют *инициаторные каспазы*. Например, с участием FADD, активируется каспаза 8, цитотоксические агенты активируют каспазу 9. Функцией *инициаторных каспаз* является активация *эффекторных каспаз*. Они способны воздействовать на 40 различных молекул в ядре, митохондрии и цитоплазму. Ядерные мышени каспаз - ферменты, участвующие в репарации ДНК и процессе регулирования клеточного цикла. Следовательно, воздействуя на ядерные молекулы, каспазы угнетают процессы репарации, репликации и реорганизации ДНК, создавая неблагоприятные условия для функционирования ДНК. Кроме того, основным механизмом реализации апоптоза является инактивация белка, ингибирующего ДНК-азу, в результате чего активируется каспаззависимая ДНК-аза и начинается фрагментация ДНК. Каспазы разрушают Bcl-2–белок, чем и реализуется эффект ослабления отрицательного регулирования апоптоза. Каспазы разрушающе действуют непосредственно на клеточные структуры, изменяют ее форму, нарушают двигательную способность, снижают адгезию и взаимосвязь с окружающими клетками.

Несмотря на то, что апоптоз не сводится только к деградации ДНК, последнему процессу и участвующим в нем ферментам придается значительную роль в развитии апоптоза. В результате протекающей в 3 этапа фрагментации ДНК образуются одна- или двухниточные, соответственно, тонкие и крупные фрагменты ДНК [5]. Ответственны за этот процесс эндонуклеазы, которые осуществляют межнуклеосомную деградацию ДНК. К этим ферментам относятся, например,  $Ca^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ - зависимые эндонуклеазы, каспаззависимая эндонуклеаза CAD.

Главенствующими в механизме развития апоптоза клетки являются деградация ее жизненно важных молекул и структур, истощение всех энергетических ресурсов. После индукции запрограммированной смерти, жизнеспособность клетки зависит от активации и инициации тех многочисленных процессов, которые вызывают модуляцию апоптоза. Апоптоз регулируется как стрессиндуцированными молекулами (JNK, MAPK\ERK, NF-kB, p53, церамид, белки «теплового шока»), так и конституционно существующими в клетке белками (Bcl-2, IAP).

Белки семейства Bcl-2 разделяются на 3 подгруппы: похожие на Bcl-2 *спасающие факторы* и похожие на Вах *апоптоз-вызывающие факторы*, в том



числе белки, которые имеют только ВНЗ домен и получившие название - «только ВНЗ» [25]. Анти-апоптотический механизм действия Bcl-2-белков до сегодняшнего дня не расшифрован. Считают, что они, наряду с угнетением факторов апоптоза, защищают целостность клеточных органелл и проявляют свою антиоксидантную природу. Их содержание в клетке в большом количестве обуславливает устойчивость клетки по отношению к повреждающим факторам, вызывающим апоптоз.

Известно, что Вах-белок локализован в цитоплазме. Под действием сигнала смерти этот белок претерпевает конформацию, встраивается в цитоплазму и высвобождает митохондриальные факторы апоптоза. Этот белок активен и в отношении Bcl-2-белка, в частности, блокирует его активность. Без соответствующего сигнала смерти белок неактивен [22,31].

Регуляция апоптоза белками семейства IAP уже на последнем, деградационном этапе апоптоза, осуществляется непосредственной инактивацией активированных каспаз. В настоящее время идентифицированы уже 8 представителей этого семейства. Учитывая тот факт, что повышенная экспрессия этих белков определяет устойчивость опухолевых клеток к апоптозу, процесс их ингибирования имеет и большое практическое значение [24].

Регуляция апоптоза происходит также и белками «теплового шока». При стресс реакции эти белки, как обладающие защитной функцией на клеточном уровне, непрямым путем тормозят апоптоз стабилизацией внутриклеточных белков. В эндоплазматическом ретикулуме Hsp-белки препятствуют накоплению видоизмененных и поврежденных белков, за которым, в свою очередь, следуют нарушение функции эндоплазматического ретикулума и апоптоз [2]. Hsp-белки активно включаются в регуляцию апоптоза, выделяя проапоптотические и антиапоптотические белки. Например, белки Hsp60 и Hsp10 образуют комплекс с прокаспазой-3 ускоряют апоптоз, а Hsp70-белок обладает антиапоптотическим действием.

Таким образом, условия и причины индукции апоптоза многообразны, зависят от действия внешнего фактора, чувствительности и восприятия клетки, недостаточности его защитных факторов. В то же время, один и тот же фактор может включать или угнетать процесс апоптоза.

Анализ накопленных при исследовании апоптоза материалов выявляет физиологическую значимость запрограммированной смерти клетки и ее место в патологии. С каждым годом увеличивается количество тех патологических процессов и заболеваний, в основе которых лежит именно эта форма гибели клетки и примеры которых приведены на схеме 2.

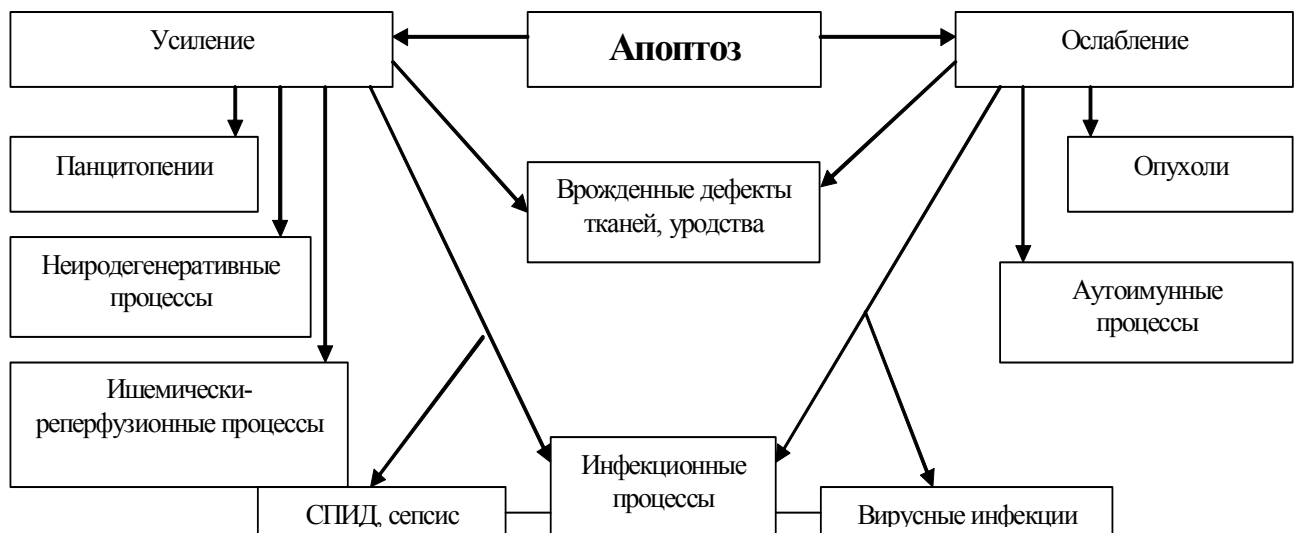


Схема 2. Роль апоптоза в патологии

Осмысление механизмов развития этих болезней диктует необходимость пересмотра принципов их лечения и планирования профилактических мероприятий, что невозможно без глубокого знания молекулярных механизмов апоптоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кипиани В. А., Петриашвили Т.Г., Гамбашидзе К. Г., Кипиани Н.В., Павлиашвили Н.С., Топуридзе М.Л., Саникидзе Т.В. Роль изменений редокс-статуса тка-

- ней в механизме паранеоплазии. Пат. физиол. и эксп. тер. 2006; vol. 3: 11-13.
2. Маскалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям индуцирующим программированную гибель. Пат. физиол. и эксп. тер. 2006; vol. 2: 2-14.
3. Ярилин А.А. Апоптоз – природа феномена и его роль в норме и при патологии. Актуальные проблемы патофизиологии 2001: 13-56.
4. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах. Актуальные проблемы патофизиологии. Иммунология 1996; 6: 10-22.
5. Ярилин А.А. Апоптоз, его место в целостном организме. Актуальные проблемы патофизиологии. Пат. физиол. 1998; 2: 38-48.
6. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. Science 1994; vol. 263: 1759-1762.
7. Dibbert B., Simon U. H. Die molekularen Mechanismen der Apoptose. Deutsch med. Wschr. 1997; vol 122: 523-526.
8. Duke Von R.C., Ojcius D.M., Ding-E Young Die Apoptose – Regeln und Fehler beim Zellselbstmord. Spektrum der Wissenschaft 1997; vol. 2: 26-35.
9. Gersuk G.M., Beckman C., Loken M.R. et al. A role for TNF  $\beta$ , FAS and FAS ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. Brit. J. Haemat. 1998; vol. 103: 176-188.
10. Green D.R., Bissonnette R.P., Glynn J.M., Shi Y. Activation – induced apoptosis in lymphoid systems. Sem. Immunol. 1992; vol.4: 379-388.
11. Griffith T.S., Ferguson T.A. The role of Fas-induced apoptosis in immunoprivilege. Immunol. Today 1997; vol. 18: 240-244.
12. Hockenbery D.M. The bcl-2 oncogene and apoptosis. Sem. Immunol. 1992; vol. 4: 413-420.
13. Horvitz R. Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Cancer Rec. 1999; vol. 59; Supp 1: 1701s-1706s.
14. Kaneko H., Saito K., Hachimuto H. et al. Preferential elimination of CD28 T cells in SLE and the relation with activation – induced apoptosis. Clin. Exp. Immunol. 1996; vol. 106: 218-229.
15. Kerr J.F., Wyllie R., Curie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Brit. J. Cancer 1972; vol. 26: 236-257.
16. Kipiani V. Effect of antioxidants and membrane-stabilizing drugs on paraneoplastic disorders of erythrocytes and microcirculation. TSMU Annals of Biomed. Research and Education 2004; vol. 3: 240-270.
17. Krammer P. H. CD95 (APO-1/ FAS)- mediated apoptosis: live and let die. Adv. Immunol. 1999; vol. 26: 239-257.
18. Kromer G. The Pharmacology of T cell apoptosis. Adv. Immunol. 1995; vol. 58: 44-51.
19. Kromer G., Zamzani N., Susin S.A. Mitochondrial control of apoptosis. Immunol. Today 1997; vol. 18: 44-51.
20. Levine A.J., Perry M.E., Chang A. et al. The role of the p 53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. Brit. J. Cancer 1994; vol. 69: 409-416.
21. McConkey D.J., Zhivotovsky B., Orrenius S. Apoptosis-molecular mechanism and biomedical implications. Molec. Aspects Med. 1996; vol. 17: 1449-1456.
22. McDonnell T.J., Deane N., Platt F.M. et al. Bcl -2-immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. Cell 1989; vol. 57: 79-88.
23. Nagata S., Goldstein P. The Fas death factor. Science 1995; vol. 267: 1449-1456.
24. Oltvai Z.N., Korsmeyer S.J. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes. Cell 1994; vol. 79:187-192.
25. Pellegrini M., Strasser A. A portrait of the Bcl-2 protein family: life, death, and the whole picture. J. Clin. Immunol. 1999; vol. 19: 365-377.
26. Rowan S., Fischer D. E. Mechanism of apoptotic cell death. Leukemia 1997; vol. 11: 457-465.
27. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. Science 1995; vol. 267: 1145-1149.
28. Thornberry N.A., Lazebnik Y. Caspases: enzymes within. Science 1998; vol. 281: 1312-1316.
29. Trulsson J.A., Millhauser G.L. The effect of mutations on peptide models of the DNA binding helix of p53: evidence for a correlation between structure and tumorigenesis. Biopolymers 1999; vol. 49: 215-224.
30. Waterhouse N.J., Green D.R. Mitochondria and apoptosis: HQ or High-security prison? J. Clin. Immunol. 1999; vol. 19: 378-387.
31. Winoto A. Cell death in the regulation of immune responses. Curr. Opin. Immunol. 1997; vol. 9: 365-370.

## SUMMARY

### MOLECULAR MECHANISMS OF APOPTOSIS

**Topuridze M., Kipiani V., Pavliashvili N., Kipiani N., Petriashvili T.**

*Tbilisi State Medical University*

Apoptosis is the vital issue of Biology and Medicine. Recent concept of molecular and cellular mechanisms of apoptosis – a well-controlled form of cell death was reviewed. The aim of a review was to broaden knowledge of apoptosis mechanism and to reveal molecular targets for the modulation of these processes. The data on the apoptosis was analyzed.

The biological role of physiological cell death in normal state and in different human pathologies is described.

The literature data showed that many molecular mechanisms of apoptosis are still unknown. Three mechanisms are actually known to be involved in the apoptotic process: a receptor-ligand mediated mechanism, a mitochondrial pathway and a mechanism in which the endoplasmic reticulum plays a central role. Morphological and biochemical definitions of apoptosis are presented. An original scheme of apoptosis mechanisms is construct-

ed. The term "mediators of apoptosis" is introduced. Extra cellular and intracellular mechanisms of apoptosis are examined. The special attention is paid to mitochondrial factors of apoptosis, Ca<sup>2+</sup>-ions, and proteins (Bcl-2, Bax, p-53).

**Key words:** apoptosis, morphology of apoptosis, biochemical factors of apoptosis, Ca<sup>2+</sup>-ions, proteins.

## РЕЗЮМЕ

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Н.В., Петриашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

В обзорной статье рассмотрены современные представления о сущности и молекулярных механизмах апоптоза. Показано, что апоптоз является важнейшей проблемой биологии и медицины, который представляет основу жизнедеятельности как отдельных клеток, так и целостного организма в норме и при патологии. В статье представлены „морфологический“ и „биохимический“ подходы определения апоптоза, показано их единство. Предложена оригинальная схема механизмов включения апоптоза, впервые предложен также термин „медиаторы апоптоза“. Рассмотрены причины развития апоптоза, экстраклеточные (активация рецепторов смерти, отсутствие лигандов рецепторов

зависимости, цитокинов и факторов роста, активация в ошибке лимфоцитов) и внутриклеточные (повреждение ДНК, нарушение гомостаза митохондрии, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение проницаемости лизосом) механизмы его инициации. Особое значение придается митохондриальным факторам апоптоза и ионам кальция, детально рассмотрена роль белковых факторов (Bcl-2, Bax, p-53), особое значение придается белкам теплового шока.

В свете последних данных рекомендован пересмотр принципов лечения и профилактики болезней, в механизме которых ведущее значение имеет апоптоз.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КЛОФЕЛИНА

Адеишвили-Андгуладзе<sup>1</sup> Л.В., Махарадзе<sup>1</sup> Р.В., Курцикидзе<sup>1</sup> М.Ш.,  
Абуладзе<sup>2</sup> Н.Б., Кинцурашвили<sup>3</sup> К.М.

*<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; <sup>2</sup>Государственный университет им. А. Церетели, департамент фармации и стоматологии, Кутаиси; <sup>3</sup>Грузинский государственный университет субтропического хозяйства, Кутаиси*

Клофелин (клонидин-2-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид - гипотензивное средство, обычно назначается в дозах 0,1-0,3 мг. Препарат оказывает также болеутоляющее действие, что позволяет использовать его для купирования болевого синдрома при остром инфаркте миокарда и в послеоперационном периоде [6,8]. Препарат характеризуется высокой биодоступностью (более 75%). Примерно 60% введенной дозы клофелина экскретируется с мочой в неизменном виде. Основными продуктами биотрансформации клофелина являются 2,6-дихлор-4-оксифенилгуанидин, их сульфо- и глюкуро-конъюгаты [8,14-16].

Выраженное токсическое действие клофелина проявляется у детей после однократного приема 0,4-4 мг, а у взрослых 4,5-11,25 мг препарата [8].

В литературе описан целый ряд случаев отравления клофелином. В подавляющем большинстве случаев отравление клофелином носит криминальный характер [8]. Дифференцировать интоксикацию клофелина от интоксикации другими средствами по клинической картине довольно сложно. Патологические и гистологические изменения внутренних органов при отравлениях данным препаратом также неспецифичны.

В связи с этим химико-токсикологические исследования при острых интоксикациях приобретают решающее значение при выборе наиболее эффективного метода терапии. Актуальным является также химико-токсикологические исследования биологических объектов при подозрении на отравление клофелином.

Учитывая вышеизложенное, изучение клофелина в химико-токсикологическом отношении с экспериментальной разработкой методов отбора пробы, изолирования, обнаружения и количественного определения, по сей день, представляет особый интерес.

Целью данного исследования явилось разработать методы отбора и подготовки пробы, изолирования, обнаружения и количественного определения клофелина.

**Материал и методы.** Объектами исследования явились субстанция клофелина, удовлетворяющая требованиям фармакопеи [10] и моча человека, принимавшего таблетки клофелина [11], так как моча является наиболее распространенным и простым объектом исследования на лекарственные токсические соединения. Выбор этого объекта обусловлен еще несколькими причинами: моча является одним из самых информативных объектов, так как большинство веществ и их метаболитов выводятся из организма с мочой; по существующим юридическим нормам процесс отбора биопробы не должен причинять обследуемому физические неудобства [1,2,5].

Методами исследования были применены: жидко-жидкостная экстракция и тонкослойная хроматография (ТСХ).

1. Жидко-жидкостная экстракция, как метод изолирования анализируемых соединений из мочи, на сегодняшний день остается самым распространенным способом выделения веществ из биообъектов. В основе ее лежит распределение вещества между двумя несмешивающимися жидкими фазами. Количественно такое распределение можно охарактеризовать величинами коэффициента распределения ( $K_p$ ) вещества в различных органических растворителях, несмешивающихся с водой и величиной фактора извлечения (процент извлечения) [2,12]. Процент извлечения (степень извлечения) клофелина проверяли УФ-спектрофотометрическим методом при  $\lambda=250\pm 2$  нм.

2. ТСХ, которая в химико-токсикологическом анализе занимает значимое место благодаря своей экспрессности, воспроизводимости, простоте и низкой стоимости анализа [2,5,12] мы применили для обнаружения клофелина.

**Результаты и их обсуждение.** 1. Приготовление эталонного раствора стандартного образца клофелина. Около 0,18 г (точная навеска) клофелина, соответствующего требованиям ФС-42-1776-82 [10], растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, объем раствора водой доводят до метки и перемешивают (раствор А). Срок годности раствора А – 1 месяц.

*Приготовление рабочего раствора.* 5 мл эталонного раствора (раствор А) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б-рабочий раствор). В 1 мл раствора Б содержится около 0,00009 гр. клофелина. Контрольный образец готовили путем добавления в мочу 1 мл рабочего раствора (раствор Б). В качестве холостого образца брали мочу здорового человека, не принимавшего лекарственные вещества.

2. Отбор пробы проводили путем забора 150-200 мл мочи в чистом тefлоновом или стеклянном флаконе. Флакон закрывали и помещали в холодильник.

3. Изолирование клофелина из мочи проводили одновременно из холостого, контрольного и реального (моча человека, который принимал клофелин) образцов.

Мочу подкисляли концентрированным HCl-ом и проводили четырехкратную экстракцию диэтиловым эфиром. Экстракт высушивали безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в фарфоровых чашках. Сухие остатки растворяли в 10 мл хлороформа (V<sub>1</sub>). Брали по 2-2 мл V<sub>1</sub> раствора, переносили в три фарфоровые чашки для дальнейшей хроматографической очистки и обнаружения, а также качественного и количественного определения спектрофотометрическим методом.

Разработанная нами методика изолирования клофелина из мочи характеризуется более высокой степенью изолирования (96%), чем существующие методы [12].

При проведении исследования методом ТСХ нами использован методический подход, основанный на

выборе оптимальных условий путем варьирования факторов, влияющих на разделение: сорбент, система растворителей, проявляющих реагентов.

*Выбор сорбента.* На основании предварительных проведенных исследований наш выбор мы остановили на готовых пластинках «Силуфол» (Чехия) размером 15×15, удобных для соблюдения стандартных условий анализа и наиболее доступных для исследования.

*Условия хроматографирования.* Хроматографирование проводили одномерное, в насыщенных камерах, восходящим способом. Длина пробега растворителя во всех случаях составляла 10 см.

*Выбор систем растворителей.* В основу подбора условий хроматографирования мы поставили различную степень подвижности клофелина в различных системах растворителей. С целью выбора оптимальных условий анализа клофелина нами было экспериментально исследовано около 20-и систем растворителей, содержащих циклогексан, толуол, бензол, хлороформ, ацетон, н-бутанол, этилацетат, этанол, метанол, воду, которые перечислены в порядке увеличения полярности [9,13]. Вышеуказанные растворители варьировались в различных сочетаниях. Идентификацию проводили в системах растворителей кислого, нейтрального и щелочного характера.

В процессе предварительной экспериментальной оценки степени пригодности систем свой выбор мы остановили на системах растворителей, представленных в таблице 1. В этой таблице приводятся значения hRf (hRf=Rf×100) клофелина в соответствующих системах растворителей.

Таблица 1. Значение клофелина в перспективных системах растворителей (сорбент - пластинки «Силуфол»)

Системы растворителей	Объемное соотношение компонентов систем растворителей	Значение (hRf=Rf×100)
Основного характера: метанол - 25% раствор аммиака	100 : 15	66
этилацетат-метанол - 25% раствор аммиака	17:12:1	79
хлороформ - норм. бутанол 25% раствор аммиака	70:40:5	40
Нейтрального характера: хлороформ-метанол	50:50	85
этилацетат-метанол	80:20	14

Из таблицы 1 явствует, что наиболее приемлемыми являются 1,2 и 4 системы растворителей, которые мы можем использовать для разработки методики идентификации клофелина.

Выбор обнаруживающего реагента. Для выбора обнаруживающего реагента мы апробировали около 10-и реагентов. Из них наиболее приемлемыми оказались реагенты, приведенные в таблице 2.



Таблица 2. Обнаруживаемые минимумы клофелина на пластинках «Силуфол» (в мкг) с различными реагентами

Обнаруживающие реагенты	Обнаруживаемый минимум	Цвет пятна	Цвет фона
Пары йода [13]	0,1	коричневый	Желтоватый
Раствор бромкрезолового зеленого [13]	1,0	синий	Зеленоватосиний
Раствор бромтимолового синего [3,4]	0,2	синий	Желтоватый
Раствор 2,6-дихлорфенол индофенола (натриевая соль)	1,0	синий	Голубой, который спустя 30 минут становится розовым

примечание: в скобках указаны литературные источники, в которых приведены методики приготовления растворов соответствующих реагентов

Как видно из таблицы 2, самой высокой чувствительностью в отношении клофелина характеризуются реагенты: пары йода и раствор бромтимолового синего, поэтому из вышеперечисленных реагентов нами выбраны указанные реагенты.

На основании проведенных исследований – систематизации условий хроматографирования в тонком слое сорбента (сорбент, системы растворителей, реагенты обнаружения, их чувствительность (обнаруживаемый минимум клофелина) - выбраны условия и разработана методика ТСХ для его идентификации.

Разработаны методики отбора и подготовки пробы, изолирования и обнаружения клофелина из мочи. Методика изолирования отличается высокой степенью изолирования (96%), а ТСХ методика обнаружения - высокой чувствительностью (0,1 мкг/мл), что позволяет успешное их применение в химико-токсикологическом анализе клофелина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ლ. ადეიშვილი. ტოქსიკოლოგიური ქიმიის ნაწ. თბ.: 2007; 47,50-59,106-116.
2. ლ. ადეიშვილი-ანდღულაძე. ნარკოტიკული და ფსიქოტროპული საშუალებების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი. პრაქტიკუმი. თბ.: 2007; 149.
3. Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968: 1079.
4. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина; 1987: 336.
5. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселевская Н.В. Анализ наркотических средств. М.: Изд. "Мысль"; 1993: 51,54,99.
6. Кузнецов О.Ю., Ермина Э.Э. В сб.: Актуальные проблемы лекарственного обезболивания. Изд. С-Петербург. мед. института. С-Петербург; 1989: 74-78.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства, том 2. 13-е издание. Харьков: Торсин; 1997: 545-548.
8. Попов В.Л., Бабаханян Р.В., Бушуев Е.С. и др. Судебно-медицинская экспертиза отравлений клофелином. Изд. С-Петербург. Мед. института. С-Петербург; 1994: 74.

9. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертис Д., Моррил Т. Идентификация органических соединений. Пер. с англ. М.: Мир; 1983: 704.
10. ФС 42-1776-82.
11. ВФС 42-651-77.
12. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание. Методические указания. М.: 1989; 16, 21-25,31.
13. Хроматография в тонких слоях: Пер. с нем. Под ред. Штала Э. М.: Мир; 1965: 508.
14. Arndts D., Arndts T. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1984; 26(1): 79-85.
15. Hognes P.J. Pharm. Pharmacol. 1976; 28(1): 61-62.
16. Clarce E.G.C. Isolation and identification of Drugs. London. The Pharm. Press. Lobdon: 1986; 441-482.

## SUMMARY

### NEW METHODS OF CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL STUDY OF CLONIDINE (CLOPHELINUM)

**Adeishvili-Andguladze<sup>1</sup> L., Makharadze<sup>1</sup> R., Kurt-sikidze<sup>1</sup> M., Abuladze<sup>2</sup> N., Kintsurashvili<sup>3</sup> K.**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry; <sup>2</sup>A. Tsereteli State University, Department of Pharmacy and Stomatology; <sup>3</sup>Georgian State University of Subtropical Facilities

Clophelinum (clonidine) has hypotensive and soothing effect. The literature describes cases of a poisoning with clonidine, the majority of which are of the criminal character. Symptoms of clonidine intoxication differ from poisoning with other substances. Clinical picture of poisoning with clonidine is complex enough. Pathological and histological changes in internal organs in case of poisoning with clonidine are non specific. The methods of sampling, isolation, and qualitative determination need improvement. The aim of the research was investigation of chemical and toxicological properties of Clophelinum to develop new techniques of isolation and identification of clonidine. The technique of isolation is characterized by high degree of isolation (96

%), and technique of identification by high sensitivity (0,1 mkg/ml), which proves their efficiency.

**Key words:** clophelinum, clonidine, the chemical-toxicological analysis.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КЛОФЕЛИНА

Адеишвили-Андгуладзе<sup>1</sup> Л.В., Махарадзе<sup>1</sup> Р.В., Курцикидзе<sup>1</sup> М.Ш.,  
Абуладзе<sup>2</sup> Н.Б., Кинцурашвили<sup>3</sup> К.М.

*<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; <sup>2</sup>Государственный университет им. А. Церетели, департамент фармации и стоматологии, Кутаиси; <sup>3</sup>Грузинский государственный университет субтропического хозяйства, Кутаиси*

Гипотензивное средство клофелин, кроме гипотензивного обладает также болеутоляющим действием. В литературе описан целый ряд случаев отравления клофелином. В подавляющем большинстве случаев отравление клофелином носит криминальный характер. Дифференцировать интоксикацию клофелина от интоксикации другими средствами по клинической картине довольно сложно. Патологические и гистологические изменения внутренних органов при отравлениях препаратом также неспецифичны. Учитывая вышеизложенное, изучение клофелина в химико-токсикологическом отношении с экспериментальной разработкой методов отбора пробы, изолирования, обнаружения и количественного определения по сей день представляет особый интерес. Объектами исследования являлись субстанция клофелина и моча человека принимающего клофелин.

Методами исследования были применены: 1) для изолирования клофелина из мочи - жидко-жидкостная экстракция и 2) для идентификации - тонкослойная хроматография (ТСХ)

На основании проведенных исследований разработаны методики отбора и подготовки пробы, изолирования из мочи и идентификации клофелина. Методика изолирования отличается высокой степенью изолирования (96%), а ТСХ методика идентификации - высокой чувствительностью (0,1 мкг/мл), что позволяет успешное их применение в химико-токсикологическом анализе (сорбент «Силуфол», система растворителей хлороформ-метанол - 50:50, Rf=0,85, обнаруживающий реагент – пары йода и раствор бромтомолового синего).

## EXPERIMENTAL STUDY OF THE NEW BLOOD PUMP FOR THE HEART-LUNG BYPASS MACHINE

Khodeli N., Partsakhashvili J., Chkhaidze Z., Sologashvili T., Metreveli L.

*Scientific-Educational-Training Centre of Experimental Surgery, Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

Majority of currently operating systems of artificial blood circulation for heart-lung bypass applies roller pumps as injecting units [4,7]. Though currently these units and their control systems are very well developed, number of authors report on complications in the process of their functioning. Complications, related to the constructional characteristics of the roller pumps declare themselves in a form of homeostasis disorder of various degrees, buffer deviations, centralization of blood circulation accumulation of sub-oxide products, impairment of entirety of membranes of the blood corpuscles etc. [1,3,10,13]. Non-physiological blood flow, caused by the roller pump in the aorta and large vessels is regarded as the major reason for such complications. Numerous attempts of some authors to replace the roller pumps with other pressurizing devices [2,11] remained within the experimental laboratories. At the same time, there exists the reliable alternative to the roller pumps – the artificial heart ventricles, which form in the arterial bed the blood flow maximally close to the physiological, excluding traumas of the blood corpuscles [6,12]. Artificial ventricles are widely applied in clinics as the systems of supplementary blood circulation, though they are not used in the HLB machines. Supposedly, this is caused by their high prices.

Goal of the research: development of new, simple and cheap perfusion device and HLB machines and study of their hydrodynamic characteristics in the experiments with animals.

**Materials and methods.** As a basis model of the pump we used the device developed in our laboratory [9]. In the pump module of the developed device the blood accumulation and its forcing function was unified in two hermetic transparent reservoirs with rigid walls, with the volume selected for given experimental animal. For simplification of assembling of the experimental pump devices used for relatively large test animals we employed cardiotoxic reservoirs of used traditional children's disposable HLB systems, with volume of 1000 ml each. In the assembly scheme of each perfusion machine two such reservoirs were located before membrane oxide-generator on the level of surgical table. Two inlet jets for blood (inner diameter up to 6 mm) of each of the reservoirs were connected with each other and supply venous trunk (inner diameter up to 10 mm). Outlet jets are connected with each other and the trunk leading to the oxide generator (inner diameter up to 6 mm). In each of the reservoirs the jets of the air outlets are connected with the

pneumatic receivers of positive and negative pressures with special external valves controlled electronically, included into the pump unit, provided filling of one of the reservoirs, creating negative pressure in it, if the outlet trunk is closed and simultaneously, from the other reservoir there was provided pressurizing, supplying positive pressure with the closed inlet trunk. In the trunk connecting the outlet of oxide generator with the inlet of arterial filter there was placed the external pulsating unit also included into the pump unit. Electronically controlled pulsating unit, pressing the trunk to certain level, allowed changing of the tractions frequency (TF), steepness of growth and fall of pressure (dp/dt) and duration of systole and diastole. In the control system there is also included the unit for control of the level of liquid in the reservoirs and switch of valves, regulating sequence of functions of letdown and pressurizing. For use of the perfusion system on small laboratory animals only the volume of the pump reservoirs and diameters of connecting trunks were changed. Thus, the total volume of system filling was changed.

Monitoring of the pneumatic pressure in the chambers of the reservoirs and pressure of pulsation frequency, volume of blood flow in the connecting trunks and vessels of the biological model was provided by means of the electromagnetic sensors of polygraph "Mingograf-81" - Elema Shonander (Sweden) and flow meter "Nihon Kohden" (Japan). In the experiments with the animals there was also measured the temperature in the rectum and oesophagus and cardiogram was made. Acid-base condition of the blood was measured by means of gas analyzer "Astrup" – Denmark.

**Results and their discussion.** Stand tests were conducted with the purpose of determining of hydrodynamic capacities of the pump device and reliability of its control system. They allowed for identification of basic characteristics of the pump device and the machine as a whole. The system, assembled entirely on the vertical holder allows for maximal approach to the object of perfusion, thus significantly reducing the volume of filling [8]. In the closed regime of circulation, with 6-mm connecting trunks capacity of the machine was 8.5 l/min. Pressure on the outlet trunk was regulated within 0 – 300 millimeters of mercury and within the system, it, mainly, was dependent on resistance of oxide generator and arterial filter. In the regime "Stop" levels of the liquids in the pump reservoirs was maintained unchanged and this did not require press-

ing of the trunks. Pump control system allowed for creation of both, laminar and pulsing flow of the liquid on the outflow trunk.

The perfusion system was tested in the acute experiments (14 experiments) on the outbred dogs of both sexes, with up to 20 kg weights, on which, in the conditions of combined narcosis and sternotomy, by means of standard techniques, there was conducted cannulation of the cava and aorta. The perfusion system was filled with the blood substitute (total volume of filling was 900 – 1000 ml of Ringer's solution with 5000 units of heparin), in the recirculation process there were removed the bubbles of air and the system was stopped. Arterial trunk was connected from the filter to the aortal cannula and the inflow, venous trunk to the triple connection of the venous cannulas. The parallel heart-lung bypass in the direction of blood flow was commenced in one of the pump reservoirs. After its filling to the conditional mark (corresponding to 700 ml), flow of venous blood was directed to another reservoir and to the first one, air was supplied from the receivers under the pressure (150-200 mm of mercury). Thus, the blood pressurizing through the arterial filter into aorta was commenced. Capacity of the system was no more than 1200 ml/min. Redistribution of blood in the reservoirs, as well as providing pressure and relieve in turns in the chambers was provided automatically from the control system. We conducted simultaneous normothermic perfusion with the operating heart and natural oxygenation for the period up to 1 hour. Further we provided full HLB, carrying out cardioplegia, squeezing aorta and terminating artificial ventilation of lungs. Duration of full heart-lung bypass achieved 3 hours. Systolic pressure was maintained within 120-130 millimeters of mercury; diastolic – 70-80 mm of mercury (average pressure in the femoral artery for entire period of perfusion was no less than 75 mm of mercury). Volume velocity of blood flow in the arch of aorta was within 950-1100 ml/min and in the femoral artery – 60-80 ml/min.

Regarding requirements of the experimenters in this sphere [5] there was developed miniature version of the perfusion system, tested in the first experiments on 17 rats, to which it was connected by the scheme: left middle – descending aorta, with retrograde pressurizing of blood (without occlusion of ascending aorta, in the conditions of cold cardioplegia (fibrillation of the ventricles). As a result of full heart-lung bypass in 13 cases there was observed spontaneous restoration of heart operation after 30-minute perfusion. In no one of the conducted experiments hemolysis was not observed in the blood tests.

First attempts of operation in the experiments on non-traditional systems of heart-lung bypass and pulsatile perfusion showed possibility of achievement if hemodynamic characteristics identical to physiological ones. In com-

parison with the traditional machines the system has minimal volume of filling and does not damage blood corpuscles. Constructive pumping system and entire perfusion system are quite simple and the control system allows achievement of hemodynamic characteristics maximally close to physiological ones. In addition, the system could be applied on the experiments on both, large and small experimental animals.

## REFERENCES

1. Зацепина Н.Е. Влияние некоторых параметров перфузии на функциональную характеристику тромбоцитов. *Анестезиол. и реанимат.* 1999; 5: 32-4.
2. Ходели Н.Г., Гиоргадзе О.П., Григолия Г.Г. Искусственные желудочки сердца в системах искусственного и вспомогательного кровообращения: хирургическое, анестезиологическое и техническое обеспечение экспериментов. XII конф. хирургов Закавказья. госуд. (Матер. междунар. науч. конф.). Тб.: 1999; 2: 241-2.
3. Ashraf S., Bhattacharya K., Zacharias S. et al. Serum S100 release coronary after bypass grafting: roller versus centrifugal pump. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66 (5): 1958.
4. Asimakopoulos G., Smith P.L., Ratnatunga C.P., Taylor K.M. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68 (3): 1107-15.
5. Ballaux P.K., Gourlay T., Ratnatunga C.P., Taylor K.M. A literature review of cardio-pulmonary bypass models for rats. *Perfusion* 1999; 14 (6): 411-7.
6. Chilaia S.M., Khodeli N.G. Biventricular bypass: alternative to univentricular bypass and total artificial heart-bridge. *Artificial Organs* 1991; 15(5): 357-62.
7. Gundry S.R., Romano M.A., Howard Shattuck O. Seven-year follow-up coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 115 (6): 1273.
8. Khodeli N., Chanturia R., Landau I., Mumladze M. The pulsatile flow device for the heart-lung bypass. *Statepatent; Georgia*, 1999: 2467.
9. Khodeli N., Partsakhashvili D. The pulsatile flow device for the heart-lung bypass. *Statepatent; Georgia*, 2004: 3975.
10. McCusker K., Lee S. Post cardiopulmonary bypass bleeding: an intraductory review. *J. Extra Corpor Technol.* 1999; 31 (1): 23-36.
11. Mulay A.V., Zacharias S., Hansbro S.D. Should intraaortic ballon countpulsation be continued during cardiopulmonary bypass? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114 (6): 1128.
12. Rakhorst G., Hensens A.G., Verkerke G.J. In-vivo evaluation of the "HIA-VAD": a new German ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 42 (3): 136-40.
13. Sistino J.J., Acsell J.R. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following emergency cardiopulmonary bypass: a case report and literature review. *J. Extra Corpor Technol.* 1999; 31 (1): 37-43.

## SUMMARY

### THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE NEW BLOOD PUMP FOR THE HEART-LUNG BYPASS MACHINE

**Khodeli N., Partsakhashvili J., Chkhaidze Z., Sologashvili T., Metreveli L.**

*Scientific-Educational-Training Centre of Experimental Surgery, Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

The functioning of the rolling pump in the system of artificial blood circulation is associated with a number of complications. For avoiding these complications, virtually new perfusion system is developed, in which the functions of a blood reservoir and a pump are united in hermetic cardiectomy reservoirs. The technical aspects of connecting this system to experimental animals are described. In comparison with the traditional machines the system has minimal volume of filling and does not damage blood cor-

puscles. Constructive pumping system and entire perfusion system are quite simple and the control system allows achievement of hemodynamic characteristics maximally close to physiological ones. In addition, the system could be applied on both, large and small experimental animals.

**Key words:** artificial blood circulation, new perfusion device, new heart-lung bypass machine, blood pump.

## РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ НОВОГО НАСОСА ДЛЯ АППАРАТОВ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО ОБХОДА

**Ходели Н.Г., Парцахашвили Д.Д., Чхаидзе З.А., Сологашвили Т.Д., Метревели Л.А.**

*Институт морфологии, Научно-учебно-тренинговый центр экспериментальной хирургии, Тбилиси, Грузия*

Разработано новое, наиболее простое и дешевое перфузионное устройство для аппаратов сердечно-легочного обхода (Statepatent; Georgia, 2004: №P3975), обеспечивающее близкий к физиологическому пульсирующий поток крови, описаны его схема и показатели гидродинамических характеристик, полученные в результате стендовых испытаний и использования в эксперименте на животных. Первые опыты по эксплуатации нетрадиционной системы сердечно-легочного обхода и метода пульсирующей перфузии в эксперименте показали возможность до-

стижения гемодинамических показателей идентичных с физиологическими. По сравнению с традиционными аппаратами система имеет минимальный объем заполнения и не травмирует форменные элементы крови. Насосное устройство и вся перфузионная система конструктивно проста, а система управления позволяет достичь максимально физиологических гемодинамических характеристик. Кроме того, система может использоваться в экспериментах как на крупных, так и на мелких экспериментальных животных.



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНА В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Антелава Н.А., Гоголаури М.И., Гоголаури Л.И., Пирцхалайшвили Н.Н., Окуджава М.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии*

Известно, что большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и снижению продукции S-адометионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов - трансметилирования и транссульфидирования в гепатоцитах [1,2,8,11]. В результате снижаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), обладающих выраженным антиоксидантным действием и являющихся главными субстанциями в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Дефицит этих продуктов приводит к цитолизу гепатоцитов при холестазах любого генеза, поэтому в коррекции токсических поражений печени наиболее оправдано использовать медикаменты, содержащие в своем составе адометионин, который обладает детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифибринизирующим, нейропротективным эффектом и действует как метаболический субстрат важнейших биохимических реакций в организме [8]. Адометионин (гептрал) в большинстве случаев является препаратом выбора. В последние годы при острых и хронических заболеваниях печени с синдромом внутрипеченочного холестаза показана высокая эффективность гепатопротектора гептрала - предшественника глутатиона [8]. Однако, несмотря на высокую гепатопротекторную активность гептрала, нерешенным остается вопрос об его безопасности. Как известно, гептрал превращается в печени в гомоцистеин с последующей его утилизацией в реакциях синтеза цистеина, глутатиона или ресинтеза метионина [8]. В условиях дефицита витаминов группы В (фолиевой кислоты, пиридоксина, цианкобаламина) наблюдается нарушение утилизации гомоцистеина и его накопление, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и психических заболеваний [11]. Для повышения эффективности и безопасности гептрала представляется целесообразным комбинация его с витамином В6 и фолиевой кислотой, обеспечивающих утилизацию гомоцистеина в реакциях синтеза глутатиона.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности комбинированного применения гептрала, витамина В6 и фолиевой кислоты при токсическом гепатите в эксперименте.

**Материал и методы.** В серии экспериментов, проведенных в осенне-зимний период, на 60-и беспород-

ных белых крысах обоего пола, массой 180-260 гр., которых содержали в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище оценивали влияние витаминов В6 и фолиевой кислоты на эффективность гептрала. Рандомизацию животных при включении их в контрольные или основные группы проводили в случайном порядке на 7-ой день от начала введения тетра-хлорметана. Животных рандомизировали на две группы - контрольную - без тетрахлорметана и основную - с интоксикацией тетрахлорметаном. Животным контрольной группы - норма (контроль 1) вводили 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, а первой основной (контроль 2) - тетрахлорметан, второй (основной) - тетрахлорметан + 0,2 мл 200мг/кг гептрала, третьей (основной) - тетрахлорметан+фолиевую кислоту в дозе 0,2 мг/кг, четвертой (основной) - тетрахлорметан+витамин В6 в дозе 0,2 мг/кг, пятой (основной) - тетрахлорметан + витамин В6 в дозе 0,2 мг/кг + фолиевую кислоту в дозе 0,2 мг/кг+0,2 мл 200мг/кг гептрала. Острое отравление тетрахлорметаном воспроизводили путем ежедневного подкожного введения 1 мл/кг СС14, растворенного в равном объеме оливкового масла в течение 6 дней. В каждой группе было по 10 крыс. Крыс декапитировали под эфирным наркозом.

Гепатопротекторную эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике изменений содержания цитохромов P 450 и b5, АТФ и показателей глутатионовой системы печени при токсическом гепатите, а безопасность - по изменению содержания гомоцистеина. Экстрагирование цитохромов дыхательной цепи митохондрий из крови и гомогенатов печени проводили по методике, описанной Rosenthal et al. в 1949. Определение содержания цитохрома P450 и цитохрома b5 проводили по методу описанному в работе Chance et al [6]. Содержание глутатиона определяли по измерению оптической плотности продукта реакции с 5,5'-дителиобис-(2 нитробензойной) кислотой [7]. Общее содержание гомоцистеина в плазме и суспензии гепатоцитов определяли методом фазовообратимой высокожидкостной хроматографии с регистрацией содержания гомоцистеина по образованию NH<sub>3</sub> 7-fluoro-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate (SBDF) тиоловых аддуктов по методу Vester and Rasmussen (1999). Количественное содержание АТФ проводили энзиматическим методом с помощью тест-набора

“Boehringer Mannheim” (Австрия). Методы определения содержания цитохромов P450 и b5, глутатиона, АТФ, гомоцистеина и активности глутатионтрансферазы описаны в работах [1,2,6,7].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ “STATISTIKA”, используя t-тест Стьюдента (сравниваемые величины считали достоверными при  $p < 0,05$ ).

Таблица. Эффективность и безопасность гептрала, витамина В6 и фолиевой кислоты при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом

Показатель/группа	Контроль 1 (норма)	Интоксикация четыреххлористым углеродом				
		Контроль 2	+ гептрал	+фолиевая кислота	+Витамин В6	+Витамин В6+фолиевая кислота+ гептрал
АТФ, ммоль/г влажной ткани	4,06±0,07	2,28±0,08*	2,62±0,08*	2,3±0,6*	2,5±0,5*	3,9±0,5 <sup>#+</sup>
Цитохром P450, нмоль/мг белка	0,57±0,02	0,22±0,02*	0,32±0,04 <sup>#</sup>	0,32±0,06 <sup>#</sup>	18,2±0,6*	0,58±0,02 <sup>#+</sup>
Цитохром b5, нмоль/мг белка	0,59±0,03	0,22±0,04*	0,35±0,05 <sup>#</sup>	0,32±0,03 <sup>#</sup>	32,5±0,5*	0,55±0,03 <sup>#+</sup>
SH-глутатион, мг/г ткани	2,56±0,02	0,78±0,05*	1,45±0,1 <sup>#</sup>	1,26±0,06 <sup>#</sup>	1,38±0,05 <sup>#</sup>	2,75±0,1 <sup>#+</sup>
Глутатионтрансфераза, мкмоль НАДФН/мг мин	296,2±17	112,6±23*	185±18 <sup>#</sup>	150±6,7 <sup>#</sup>	160±7,5 <sup>#</sup>	260,8±20 <sup>#+</sup>
Гомоцистеин	5,8±0,7	20,2±2,0*	14,5±2,5*	17,2±2*	16,9±1,7*	6,9±1,0 <sup>+</sup>

примечание: сравнение различий средних с контролем 1 - \*; с контролем 2 - #; с гептралом - +; p - не более 0,05

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследований, проведенных нами ранее и данные литературы [1,2,10] показали, что  $CCl_4$  у крыс вызывает активацию процессов свободнорадикального окисления и влечет за собой развитие синдромов цитолиза (повышение в сыворотке крови крыс активности маркерных ферментов цитолиза - трансаминаз АЛТ и АСТ) и холестаза (увеличение содержания общего билирубина, свободного билирубина, активности маркерного фермента холестаза - щелочной фосфатазы). Высокая активность в плазме крови маркерных ферментов цитолиза и холестаза коррелирует с повышением прооксидантной активности - увеличение общей оксидантной активности (ООА), содержания малонового альдегида (МДА), а также со снижением антиоксидантной защиты - снижение показателей ОАА, активности каталазы. Активация свободнорадикального окисления при остром гепатите способствует, как известно, нарушению микросомального обезвреживания. Результаты настоящего исследования показали, что тетрахлорметан вызывает резкое нарушение обезвреживающей функции печени (таблица). Так, содержание цитохрома p 450 и цитохрома b5 снижалось соответственно в 2,6 и 2,7 раз, глутатиона в 3,3 раза, а активность глутатионтрансферазы в 2,6 раз. Одновременно отмечалось резкое, в 1,78 раз, снижение содержания АТФ и увеличение содержания гомоцистеина. При экспериментальной терапии острого токсического поражения печени крыс и применении гептрала наблюдалось гепатопротекторное действие, что проявлялось

в увеличении содержания цитохромов P-450 и b5, повышении активности глутатионтрансферазы, по сравнению с контролем. Увеличивалось также и содержание глутатиона (таблица). При достаточном количестве глутатиона гепатоцит наименее подвержен токсическому действию метаболитов лекарственных препаратов, а при определенных условиях может происходить даже их детоксикация [8]. Однако, при монотерапии гепатита гептралом не наблюдалось улучшения клеточной энергетики. Применение витаминов В6 и фолиевой кислоты при токсическом гепатите также сопровождалось определенной оптимизацией исследуемых параметров. Однако, наибольшая гепатопротекторная активность проявлялась при комбинированном применении гептрала, витамина В6 и фолиевой кислоты. Следует отметить, что при остром токсическом гепатите комбинированное применение гептрала и витаминов В6 и фолиевой кислоты приводило практически к нормализации всех исследуемых параметров. Заслуживает внимания тот факт, что в отличие от монотерапии гептралом, комбинация гептрала и витаминов В6 и фолиевой кислоты приводила к практически к нормализации клеточной энергетики. Следует отметить, что при комплексном применении не только усиливается эффективность гепатопротекторного действия гептрала, но возрастает и безопасность, о чем свидетельствует значительное снижение содержания гомоцистеина, по сравнению как с группой животных с тетрахлорметановой интоксикацией - без лечения, так и с лечением только гептралом. Наиболь-

шая гепатопротекторная эффективность комбинированного применения витамина В6, фолиевой кислоты и гептрала, по сравнению с монотерапией каждого из препаратов, может быть обусловлена усилением, под влиянием фолиевой кислоты, ресинтеза метионина из гомоцистеина, а под влиянием витамина В6, синтеза глутатиона из гомоцистеина, поскольку известно, что гомоцистеин, конденсируясь с серином, превращается в цистатион в реакции, катализируемой цистатион-В-синтазой, кофактором, которым является витамин В6, а расщепление цистатиона с образованием цистеина осуществляется другим В6-зависимым ферментом – гамма-цистатионазой. Свободный цистеин является прекурсором для синтеза глутатиона, играющего существенную роль в антиоксидантной защите гепатоцитов и процессах биохимической детоксикации [8,9,11]. Устранение дефицита АТФ под влиянием комбинации гептрала с витамином В6 является весьма ценным для нормального функционирования всех мембран, как клеточных, так и субклеточных и для протекания всех пластических процессов и синтеза глутатиона, поскольку все эти процессы - энергозависимые. Таким образом, можно заключить, что главной отличительной особенностью комплексного применения гептрала с витаминами В6 и фолиевой кислотой от монотерапии гептралом является оптимизация детоксицирующей функции печени, восстановление синтеза глутатиона на фоне снижения содержания токсического продукта гомоцистеина, поддержание на достаточно высоком уровне адениловых нуклеотидов. Наблюдаемое под влиянием витаминов В6, фолиевой кислоты и гептрала повышение синтеза глутатиона, сопровождаемое снижением содержания гомоцистеина и увеличением содержания АТФ не только способствует улучшению гепатопротекторной эффективности гептрала, но существенно снижает риск развития психических расстройств и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с гомоцистеинемией. Рекомендовано для лечения токсических гепатитов комплексное применение гептрала с витаминами В6 и фолиевой кислотой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголаури М.И., Антелава Н.А. Действие гептрала и мексидола на систему глутатиона, активность трансаминаз и содержание цитохрома Р450 в печени при интоксикации тетраchlорметаном. *GMN* 2003; 11(104): 95-97.
2. Гоголаури М.И., Антелава Н.А. Влияние гептрала и фолиевой кислоты на функциональное состояние печени при токсическом гепатите. *GMN* 2005; 6(123): 57-59.
3. Иноятов Ф. Влияние перфторана на параметры биохимической детоксикации у крыс с острым токсическим поражением печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2000; 63 (2): 67-70.
4. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Плужников Н.Н., Дьячков Д.Г. Влияние перфторана на течение экспериментального гепатита. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2001; 64 (3): 41-44.
5. Ansorena E., Garcэ́a-Trevijano E.R., Martэ́nez-Chantar M.L., et al. S-adenosylmethionine and methylthioadenosine are antiapoptotic in cultured rat hepatocytes but proapoptotic in human hepatoma cells. *Hepatology* 2002; 35: 274-280.
6. Chance B. Technics for the assay of the respiratory enzymes. *Methods enzymol.* 1957; 4: 273-278.
7. Beutler E., Durox O., Kelly B.M. Improved method for determination of blood glutathione. *J. Lab. Chem.* 1963; 61: 882-888.
8. Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals. *J. Nutr. Biochem.* 1990; 1: 228-236.
9. George Davey Smith and Ebrahim. Mandelain randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding enviromental determinants of disease. *International Journal of epidemiology* 2005; 32: 12.
10. Kim S., Chung H., Cho J. Experimental tetrachlormethane hepatitis. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 1996; 277(2): 1058-1066.
11. Mato J.M., Alverz I., Oriz p. S-adenosylmethionine synthesis molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol. Ther.* 1997; 73: 265-280.

## SUMMARY

### EFFICACY AND SAFETY OF HEPTRAL, VITAMIN B6 AND FOLIC ACID DURING TOXIC HEPATITIS INDUCED BY CCL<sub>4</sub>

Antelava N., Gogolauri M., Gogolauri L., Pirtskhalaishvili N., Okudjava M.

*Department of pharmacology, Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of this work was to evaluate of efficacy and safety of complex Heptral, Vitamin B6 and Folic Acid in experimental hepatitis therapy compared with monotherapy. Experiments were carried out on pubertal rats. Experimental hepatitis models were induced by Tetrachlormeth-

ane. The tetrachlormethane intoxication was reproduced by subcutaneous injection of CCL<sub>4</sub> 1ml/kg dissolved in 1ml of olive oil. Cytochrome P450, cytochrome b5, reduced glutation, activity of glutationetransferase and content of ATP in hepatocytes were measured by the spec-

trophotometric techniques, but content of homocysteine by chromophotography techniques. Under  $\text{CCl}_4$  intoxication disturbance of liver detoxication function, energy deficit and surplus of homocysteine were observed. Treatment of the toxic hepatitis with heptral increased the level of cytochrome P450, cytochrome b5, glutation activity of glutationetranspherase glutathione and reduced content of homocysteine. Complex therapy with Heptral and B6 and folic acid reveal more expressive hepatoprotective effect

and safety than monotherapy with Heptral. Complex therapy improves not only the parameters of biotransformation (metabolic and conjugation phase), but also normalizes the level of ATP and homocystein. Vitamins B6 and folic acid increases the efficacy and safety of Heptral. This complex was recommended for treatment of hepatitis.

**Key words:** eperimental toxic hepatitis, vitamin B6, heptral.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНА В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Антелава Н.А., Гоголаури М.И., Гоголаури Л.И., Пирцхалайшвили Н.Н., Оқуджава М.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии*

Целью исследования явилась оценка влияния витаминов В6 и фолиевой кислоты на эффективность и безопасность гептрала при токсическом гепатите в эксперименте. Эксперименты проведены на 60 нелинейных, половозрелых белых крысах обоего пола. Острый гепатит вызывали тетрахлорметаном, путем ежедневного подкожного введения 1 мл/кг  $\text{CCl}_4$ , растворенного в равном объеме оливкового масла в течении 6-и дней. Гепатопротекторную эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике изменений показателей обезвреживающей функции печени, содержания глутатиона и АТФ в печени, а безопасность – по изменению содержания гомоцистеина при токсическом гепатите. Экспериментальная терапия острого токсического гепатита гептралом сопровождалась улучшением показателей обезвреживающей функции печени - увеличения содержания

цитохромов P450 и b5, повышением активности глутатионтрансферазы и содержания глутатиона, а также снижением содержания гомоцистеина. Наилучшая гепатопротекторная активность проявлялась при комбинированном применении гептрала, витаминов В6 и фолиевой кислоты. Наблюдаемое под влиянием витаминов В6, фолиевой кислоты и гептрала повышение обезвреживающей функции печени сопровождалось значительным снижением содержания гомоцистеина и увеличением содержания АТФ. Значительное снижение содержания гомоцистеина может существенно снизить риск развития психических расстройств и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с гомоцистеинемией. Рекомендовано для лечения токсических гепатитов комплексное применение гептрала с витаминами В6 и фолиевой кислотой.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА – КАПТОПРИЛА И АНТАГОНИСТА АНГИОТЕНЗИН-2 РЕЦЕПТОРОВ – ЛОЗАРТАНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У КРОЛИКОВ

Антелава Н.А., Гонгадзе Н.В., Гоголаури М.И., Кезели Т.Д., Пачкория К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии*

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе атеросклероза [1,7,8]. Ангиотензин-II (АНГ II) и окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются факторами риска развития атеросклероза [1,8,10]. Окислительной модификации ЛПНП способствует, как известно, оксидативный стресс.

Механизмы, ответственные за модификацию ЛПНП, до конца не ясны. Согласно данным литературы [1,10], ведущая роль в окислительной модификации ЛПНП принадлежит свободным радикалам, а также ангиотензину-II. Ангиотензин-II, с одной стороны, повышает способность макрофагов к модификации ЛПНП и их захвату рецепторами, а с другой - комплекс ангиотензин-II с ЛПНП проявляет свойства, сходные с окислированными ЛПНП [1].

Доказательством существенной роли ангиотензина-II в развитии атеросклероза являются данные, полученные нами и другими исследователями [1,8,11] о благоприятном воздействии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов ангиотензиновых-II рецепторов на липидный спектр при гиперлипидемии у больных, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, а также в эксперименте.

Цель исследования – сравнительная оценка влияния каптоприла и лозартана на окислительный метаболизм, посредством изучения активности антиоксидантных ферментов, а также интенсивности свободнорадикального окисления.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на половозрелых кроликах породы шиншилла весом 2,0-2,5 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Гиперлипидемию воспроизводили путем вскармливания животных холестерином в дозе 0,5 г/кг с одновременным применением 10% раствора метилтиуроцила в дозе 100 мг/кг, ежедневно в течение 45 дней. Все животные были разделены на три группы, в каждой по 10 животных: контроль (холестерин + метилтиуроцил) и две опытные группы, одна из них с применением лозартана в дозе 8 мг/кг, а вторая – с применением каптоприла в дозе 5 мг/кг перорально. Кровь

брали из краевой вены уха и исследовали в исходном состоянии, а также спустя 45 дней с начала эксперимента. Активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу [6], каталазы [4]. Интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) определяли посредством изучения малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах по методу [2], осмотической резистентности эритроцитов по методу [3], а также устойчивости холестерина ЛПНП к окислению, посредством определения в ЛПНП содержания МДА в реакции с тиобарбитуровой кислотой с сульфатом меди и без него по методу [5]. Эндотелиальную функцию оценивали по изучению содержания оксида азота NO по методу [9].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ “Statistica”, используя t критерий Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение состояния прооксидантно-антиоксидантной систем при гиперлипидемии у гипотиреоидных кроликов показало, что уже через 45 дней от начала вскармливания животных холестерином наблюдается достоверное снижение активности ферментов СОД и каталазы и интенсификация СРО, что проявляется в увеличении содержания малонового диальдегида (таблица 1) и процента гемолиза эритроцитов по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе процент гемолиза свыше 90% наблюдался уже в IV пробирке (мочевины – 55 мл, натрия хлорида – 45 мл), тогда как в группах с применением лозартана и каптоприла аналогичные показатели гемолиза наблюдались лишь в VI пробирке (мочевины – 65 мл, натрия хлорида – 35 мл). Вместе с этим наблюдалось снижение устойчивости холестерина липопротеидов низкой плотности к окислению (таблица 2). Полученные данные указывают на наличие при экспериментальной гиперлипидемии оксидативного стресса. Наряду с развитием оксидативного стресса при экспериментальной гиперлипидемии наблюдалось уменьшение содержания оксида азота в плазме крови, что вероятно указывает на нарушение эндотелиальной функции. Что касается влияния ингибитора АПФ каптоприла и антагониста ангиотензин-II-рецепторов – лозартана, то они практически в равной степени, по сравнению с контрольной группой, снижают развитие оксидативного стресса, повы-



шают активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы в плазме, снижают содержание МДА в эритроцитах, повышают осмотическую резистентность эритроцитов и устойчивость холестерина ЛПНП к окислению (таблица 1, 2). Снижение оксидативного стресса при применении ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензин-II рецепторов, подтипа 1, по дан-

ным литературы [1], может быть обусловлено уменьшением патогенного воздействия ангиотензина-2, который повышает образование свободных радикалов за счет активации макрофагов, лейкоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и роста в их цитоплазме активности НАДН/НАДРН оксидазы и 12-липооксигеназы.

Таблица 1. Изменение показателей антиоксидантно-прооксидантной системы и оксида азота под влиянием каптоприла и лозартана при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

Группы животных		Параметры			
		МДА Мк моль/мл	СОД Усл.ед	Каталаза Мкат/л	NO
I группа	Исходные	2,68±0,03	211,3±0,42	6,11±0,18	3,83±0,09
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила	5,47±0,7	105,2±0,34	2,5±0,15	1,91±0,11
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
II группа	Исходные	2,75±0,04	209,6±1,34	6,03±0,1	3,7±0,1
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила+лозартана	3,21±0,14	135,5±1,58	4,98±0,1	1,95±0,11
	p <sub>1</sub>	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	<0,002	<0,001	<0,001	>0,1
III группа	Исходные	2,70±0,04	209,4±0,87	5,96±0,15	3,9±0,05
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила+каптоприла	3,18±0,06	132,3±0,67	5,66±0,15	3,88±0,14
	p <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1
	p <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с исходным; p<sub>2</sub> – по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Изменение устойчивости холестерина ЛПНП к окислению под влиянием каптоприла и лозартана при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

Параметры		Резистентность ХС ЛПНП к окислению МДА/ЛПНП				
		0 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	150 мин.
I группа	Исходные	2,59±0,19	3,04±0,15	6,2±0,17	9,79±0,15	11,2±0,18
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила	6,37±0,21	8,09±0,19	14,58±0,16	15,19±0,23	16,67±0,21
	p	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
II группа	Исходные	2,87±0,2	2,61±0,16	5,36±0,14	9,23±0,17	11,23±0,18
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила+лозартана	4,02±0,17	5,36±0,18	9,2±0,19	11,42±,19	11,94±0,19
	p <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002
	p <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
III группа	Исходные	3,13±0,17	2,70±0,16	4,83±0,19	9,77±0,6	10,4±0,17
	Спустя 45 дней после холестерина+метилтиоурацила+каптоприла	3,74±0,18	5,96±0,16	9,82±0,17	10,84±0,21	12,02±0,15
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с исходным; p<sub>2</sub> – по сравнению с контрольной группой

Следует отметить, что каптоприл в большей степени, чем лозартан увеличивает содержание оксида азота при экспериментальной гиперлипидемии, по сравнению с контрольной группой. Увеличение содержания оксида азота под влиянием ингибитора АПФ каптоприла и практическое отсутствие этого эффекта у ло-

зартана может быть связано с тем, что ингибиторы АПФ препятствуют распаду брадикинина и субстанции Р, которые сами являются вазодилататорами и, кроме того, увеличивают синтез оксида азота, лозартан лишен брадикининового действия. Как известно, эффекты, обусловленные брадикиноном, могут быть

как положительными, так и отрицательными. Положительными эффектами ингибиторов АПФ, связанными с брадикинином являются вазодилатация, антиагрегантное действие, устранение эндотелиальной дисфункции, улучшение диастолической функции сердца, предотвращение фиброза миокарда и ремоделирование сердца. Отрицательные эффекты брадикинина - такие специфические побочные эффекты ингибиторов АПФ, как кашель, ангионевротический отек, стимулируемое брадикинином пресинаптическое освобождение норадреналина, что особенно важно для тканевых нейрогормональных систем. Все эти эффекты отсутствуют у антагонистов рецепторов ангиотензин-II, подтипа 1. К положительным свойствам лозартана можно отнести избирательность его действия, а также устранение эффектов ангиотензина-II, образованного как АПФ-зависимыми, так и АПФ-независимыми путями, что особенно важно на тканевом уровне, где лишь 15% ангиотензина-II образуется с участием АПФ.

Таким образом, следует заключить, что ингибитор АПФ – каптоприл и антагонист ангиотензиновых рецепторов – лозартан в равной степени повышают активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, препятствуют повышению малонового диальдегида в эритроцитах, повышают осмотическую резистентность эритроцитов, а также устойчивость холестерина ЛПНП к окислению, что свидетельствует о снижении оксидативного стресса под влиянием исследуемых препаратов при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов. Каптоприл в большей степени, чем лозартан препятствует снижению оксида азота при экспериментальной гиперлипидемии. Предполагается возможность безопасного применения как каптоприла, так и лозартана у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сочетающимися с гиперлипидемией, причем, лозартан может быть альтернативным препаратом в случае невозможности использования ингибиторов АПФ ввиду их брадикининовых побочных эффектов или развития к ним толерантности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глинский Я., Стайшчик М. Антиатеросклеротическое действие гипотезивных лекарственных средств. *Новости фармакологии и медицины* 1977; 5-6: 66-77.
2. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов. *Лаб. Дело* 1995; 1: 60-61.
3. Камышников Р.С. Справочник по клинико-диагностической лабораторной диагностике. Минск: «Беларусь»; 2000; 1: 496; том 2: 207, 209-211, 464.
4. Королюк М.А., Шанова Л.Н., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело* 1988; 1: 16-18.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазида. *Кардиология*; 2001; 41 (№3).
6. Макаренко Е.В., Клиническое определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах с хроническими заболеваниями печени. *Лаб. Дело* 1988; 11: 48-50.
7. Скворцов А.А., Челмакина С.М. Применение нейрогормональных модуляторов при хронической сердечной недостаточности. *Русский медицинский журнал* 1999; 7 (2): 79-83.
8. Galle J., Mameghani A., Bolz S.S., Gambaryan S., Gorg M. et al. Oxidized LDL and its compound lysophosphatidylcholine potentiate AngII-induced vasoconstriction by stimulation of RhoA. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(6): 1471-1479.
9. Habu H., Yokoil, Kafuto H., Mori A. Application of outwitted flow injection analysis to termine nitrate in brain. *Neiro Report.* 1994; 5: 1571-1573.
10. Hayek T., Aviram M., Heinrich R., Sakhnini E., Keidar S. Losartan inhibits cellular uptake of oxidized LDL by monocyte-macrophages from hypercholesterolemic patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 273(2):417-420.
11. Rachmani R., Levi Z., Zadok B.S., Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72 (3): 302-307.

## SUMMARY

### COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR – CAPTOPRIL AND THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOKERS – LOSARTAN ACTION ON THE OXIDATIVE METABOLISM IN EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA IN RABBITS

**Antelava N., Gongadze N., Gogolauri M., Kezeli T., Pachkoria K.**

*Department of pharmacology, Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of present study- comparative characteristic of captopril and of losartan action on the oxidative metabolism in experimental hyperlipidemia. Experiments carried out on rabbits, which were divided into three groups (ten animal in each group) and orally receiving during 45 days: I control group (cholesterol 500mg/kg + methylthiouracil 100mg/kg, II group - captopril 5 mg/kg + cholesterol 500mg/kg + methylthiouracil 100mg/kg, III group - losartan 8mg/kg + cholesterol-500mg/kg + methylthiouracil 100mg/kg. Activity of superoxide dismutase, catalase, level of malonic dialdehyde, osmotic resistance of erythrocytes

and resistance of LDL to oxidation and concentration of nitric oxide in the blood have been evaluated. The administration of captopril and losartan in experimental hyperlipidemia equivalently increased activity of SOD and catalase, osmotic resistance of erythrocytes and resistance of LDL to oxidation, whereas decreased content of malonic dialdehyde compared to the control group. Captopril was more effective than losartan in preserving of nitric oxide.

We conclude that captopril and losartan inhibited oxidative stress, which are probably associated with the inhibition of angiotensin II. Captopril and losartan are safely used in patients during cardio-vascular disease with dyslipidemia.

**Key words:** captopril, losartan, hyperlipidemia, oxidative stress.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА – КАПТОПРИЛА И АНТАГОНИСТА АНГИОТЕНЗИН-2 РЕЦЕПТОРОВ – ЛОЗАРТАНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У КРОЛИКОВ

Антелава Н.А., Гонгадзе Н.В., Гоголаури М.И., Кезели Т.Д., Пачкория К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии*

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния каптоприла и лозартана на окислительный метаболизм, посредством изучения активности антиоксидантных ферментов, а также интенсивности свободнорадикального окисления (СРО). Эксперименты были выполнены на половозрелых кроликах породы шиншила. Гиперлипидемию воспроизводили путем вскармливания животных холестерином в дозе 0,5 г/кг с одновременным применением 10% раствора метилтиурацила в дозе 100 мг/кг, ежедневно в течении 45-и дней. Лозартан использовали в дозе 8 мг/кг, а каптоприл – в дозе 5 мг/кг перорально. Изучение состояния прооксидантно-антиоксидантной систем при гиперлипидемии у гипотиреоидных кроликов показало, что уже спустя 45 дней от начала вскармливания животных холестерином наблюдается достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также интенсификация СРО, что проявляется в увеличении содержания малонового диальдегида (МДА), процента гемолиза эритроцитов и снижении устойчивости холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) к

окислению по сравнению с контрольной группой. Каптоприл и лозартан практически в равной степени, по сравнению с контрольной группой, снижают развитие оксидативного стресса, повышают активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы в плазме, снижают содержание МДА в эритроцитах, повышают осмотическую резистентность эритроцитов и устойчивость холестерина ЛПНП к окислению. Каптоприл в большей степени, чем лозартан увеличивает содержание оксида азота при экспериментальной гиперлипидемии, по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с уменьшением распада брадикинина.

Предполагается возможность безопасного применения как каптоприла, так и лозартана у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сочетающимися с гиперлипидемией, причем, лозартан может быть альтернативным препаратом в случае невозможности использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента ввиду их брадикининовых побочных эффектов или развития к ним толерантности.

\* \* \*