Actual Topics on Women's Health

Актуальные Вопросы Женского Здоровья

ქალთა ჯანმრთელობის აქტუალური საკითხები

ISSN 2298-0091

www.Actualtopicswomen'shealth.org

The 4th Volume of Journal is published by financial support of Shota Rustaveli National Science Foundation and is dedicated to the scientific conference "Georgian Natural Drugs in the treatment and prevention of different diseases."
Conference Grant N: CF/29/8-304/13

Четвертый номер журнала издан при финансовой поддержки Национального Научного Фонда Шота Руставели – Грант № CF/29/8-304/13 и посвящен научно практической конференции " Грузинские натуральные препараты в лечении и превенции внутренних заболеваний"

ჟურნალის მეოთხე ნომერი იბეჭდება შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საკონფერენციო გრანტის CF/29/8-304/13 თანხით და ეძღვნება სამეცნიერო პრაქტიკულ კონფერენციას "ქართული ნატურალური პრეპარატები შინაგან დაავადებათა მკურნალობასა და პრევენციაში"

N4 (2013)

Tbilisi

UDC (უაკ) 061.231:614.253-055.2(479.22) +618.1
ქ-189

Editorial Board
N. Zhvania Editor in Chief
Kh.Kaladze Deputy Editor in Chief
Sh. Avaliani, M. Balavadze, M. Beridze, K. Doklestic (Serbia), C. Griffioen (Netherland), M. Jebashvili, T. Kezeli, A. Khomassuridze, D. Metreveli, B. Pfleiderer (Germany), T. Sanikidze, M. Shakarashvili, L. Skuratovskaia (Russia), E. Sukhishvili, T. Vakhtangadze, M. Zodelava
Proof Reader: D. Sokhadze

Редакционная коллегия
Н. Жвания – Главный Редактор
Х.Каладзе – Зам. Гл. Редактора
Ш. Авалиани, М. Балавадзе, М. Беридзе, Т. Вахтангадзе, М. Гегечкори, Ц. Грифиоен (Нидерланды), М. Джебашвили, К. Доклестик (Сербия), М. Зоделава, Т. Кезели, Д. Метревели, Б. Пфлейдерер (Германия), Т. Саникидзе, Л. Скуратовская (Россия), Е. Сухишвили, А. Хомасуридзе, М. Шакарашвили.
Корректор: Д. Сохадзе

სარედაქციო კოლეგია
ნ.ჟვანია – მთავარი რედაქტორი;
ხ. კალაძე – მთ. რედაქტორის მოადგილე;

შ. ავალიანი, მ. ბალავაძე, მ. ბერიძე, ც. გრიფიონი (ნიდერლანდები), კ. დოკლესტიკ (სერბეთი), თ. ვახტანგაძე, მ. ზოდელავა, თ. კეზელი, დ. მეტრეველი, ბ. პფლეიდერერი (გერმანია), თ. სანიკიძე, ლ. სკურატოვსკაია (რუსეთი), ე. სუხიშვილი, მ. შაქარაშვილი, ა. ხომასურიძე, მ. ჯებაშვილი
კორექტორი: დ. სოხაძე

Dear Readers!

The 4th volume of Journal "Actual Topics on Women's Health" is dedicated to the scientific practical Conference "Georgian Natural drugs in the treatment and prevention of different diseases". The conference held on 28 of September in Sheraton Metekhi Palace Hotel Tbilisi and was organized by the financial support of Shota Rustaveli National Science Foundation.

On behalf of the members of Georgian Medical Women's Association, I express a big gratitude to the members of this Foundation for their support.

Georgia is reach by different types of natural herbs, fruits, green stuff with medicinal properties.

The usage of such drugs has especially big significance for the save treatment and prevention of many diseases during the long period of the time. As usually, the 4th volume of the Journal includes articles concerning women health issues. We will be happy if the information given in the Journal help you in your practical work and improving your knowledge.

On behalf of Editorial board members,

Nino Zhvania, MD., PhD.,

Editor in Chief

President of Georgian Medical Women's Association

Associate Professor at Tbilisi Petre Shotadze Medical Academy

კეთილი იყოს თქვენი მობრძანება

მანა-ს სამყაროში.

ღმერთის საჩუქარი, ზებუნებრივი ძალა.

Добро пожаловать в мир

MANA

Дар божий, Сверхъестественная сила.

Welcome to the world of

MANA

Magic power is God's wonderful gift!

CITRUS EEXTRACT AS AN EFFECTIVE REMEDY FOR THE CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN

T.Sanikidze, I.Chkhikvishvili, D.Virsaladze

Tbilisi State Medical University

Department of Medical Physics and Biophysics

Department of Endocrinology

INTRODUCTION

Metabolic syndrome is the combination of metabolic disorders, such as carbohydrate metabolic disorder, arterial hypertension, dyslipidemia and obesity (Ob).

In the press releases worked out by World Health Organization (WHO), obesity (OB**)** has been mentioned on the third place among the pandemics of XXI century (11). At the end of XX century 30% of world population (1.7 billion), suffered from OB. Numbers are especially high in developed countries (60% of US population has excess weight (BMI ≥25), 27% from them has OB, as a pathological condition with associated complications. In Europe these numbers are lower though remarkable 40% and 23% respectively. It should be noted that, direct state expenses for patients with excess weight, exceeds by 44% those for the patients with normal weight. Besides, obesity rate is being continuously increased: over the last 7 years it has increased by 50% and this process comprises not only adult population, but adolescent groups as well. OB is a part of metabolic syndrome and closely related to diabetes type 2 **(DT2)**. For 2005 diabetes mellitus is registered in 1.2% of Georgian population (55080 patients), **DT2** makes 0.8% (39877) out of this. According to statistical data diabetes spread has been increased since 2002. OB as a disease is registered in 0.06% (2539), 424 among them are children [11].

Correction and maintenance of body weight, is one of the most important and yet unsolved esthetic/medical problems. It is time and finance consuming. Diet restriction for body mass correction is incompatible with the life rhythm of employees and is characterized by short term remission. Surgical remove of adipose tissue has reversible character. Pharmacological correction of obesity is frequently either ineffective or related to significant risk for health (**vascular** disease, hypertension, cancer genesis) [8].

Obesity is tightly related to oxidative stress [4]. Adipose (fatty) tissue is the major source of the elevated plasma reactive oxygen species (ROS). In accumulated fat, enhanced levels of fatty acids activate NADPH oxidase and induce ROS production. Elevated ROS further up regulate expression of NADPH oxidase. ROS increase the expression of a chemo attractants

for macrophages in adipocytes. Besides, byproducts of chain reactions of lipid per oxidation by ROS (such as malondialdehyde) are themselves potent chemo attractants. Thus, macrophages infiltrate the obese adipose tissue and they are important generators of inflammatory cytokines and ROS.

Increased oxidative stress in accumulated fat causes deregulated production of adipocytokines by adipocytes [1]. Recent studies have shown that the deregulated production of adipocytokines is critically involved in the pathogenesis of metabolic syndrome. Increased production of certain adipocytokines (such as PAI-1 and TNF-α) from accumulated fat**,** contributes to the development of thrombosis and insulin resistance in obesity. In contrast, adiponectin exerts insulin-sensitizing and anti-atherogenic effects, and hence a decrease in adiponectin production and plasma adiponectin levels, is causative for insulin resistance and atherosclerosis in obese people. The above mentioned alterations establish a vicious cycle, that augments local oxidative stress in accumulated adipose tissue and lead to the general oxidative stress [5].

A currently favored hypothesis is that, oxidative stress is the common pathogenic factor leading to insulin resistance, pancreas β–cell dysfunction, impaired glucose tolerance and eventually to type 2 diabetes mellitus (T2DM). Furthermore, this mechanism has been implicated as the underlying cause of both the macro and micro vascular complications, associated with T2DM. Excess ROS generated under oxidative stress, directly damage vascular walls and serve as path physiologic basis for the development of hypertension and atherosclerosis (2, 4). Proceeding from the aforesaid, oxidative stress is a complex pathogenic underlying mechanism of metabolic syndrome and hence it may be considered as a potentially useful target in therapies against the syndrome [13].

GOAL OF THE STUDY

The main goal of our study was clinical testing of the efficacy of the tangerine Citrus extract (CE) with potent antioxidant properties on the patients with metabolic syndrome without and with carbohydrate metabolic disorders. CE was designed for the correction of the components of metabolic syndrome – obesity, carbohydrate metabolic disorders, dislipidemya. The extract was produced out of local (Georgian) raw materials (citruses) - tangerine debris (pulp and peel) in the industrial environment by the innovative technology. CE from peeled citruses except hesperidins and other hydrophilic compounds, especially was enriched by lipophilic or otherwise fat soluble compounds, including polymethoxylated flavones, nobiletin,

tangeritin, that are characterized by a whole range of medial effects primarily due to their potent antioxidant properties.

MATERIAL AND METHODS

Patients. The treatment group of the patients were divided into two subgroups in accordance with GAE- (Georgian Association of Endocrinology) classification of metabolic syndrome: I group (20 women with the average age of 44±9.1) – metabolic syndrome without carbohydrate metabolic disorders, dislipidemy); II group (20 women with the average age of 50.1±10.8) – metabolic syndrome with carbohydrate metabolic disorders (impaired glucose tolerance/ T2DM). Metabolic disorder being diagnosed based on the presence of any 2 symptoms out of the 3: OB, arterial hypertension, dyslipidemia. The Study Protocol was approved by Ethic Committee of Tbilisi State Medical University.

Criteria for the I group: Obesity – BMI (body mass index) - ≥ 30 kg/m2 and/or abdominal obesity – waist circumference ≥ 88 cm (criteria for women), dyslipidemia – elevated plasma triglycerides (Tg) ≥ 180 mg/dL and/or decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL-Chol) < 50, arterial hypertension ≥ 140/90 mmHg or antihypertensive drug therapy.

Criteria for the II group: carbohydrate metabolic disorders diagnosed by oral glucose tolerance test (all the patients under the study underwent the test); overweightness/obesity – BMI (body mass index) - ≥ 27 kg/m2 and/or abdominal obesity – waist circumference ≥ 88 cm; dislipidemy – elevated plasma triglycerides (Tg) ≥150 mg/dL and/or decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL-Chol) < 50 mg/dL; arterial hypertension ≥ 135/85 mmHg or antihypertensive drug therapy. The control group included 8 healthy women without metabolic syndrome. Both basic and control groups consumed the tincture of citrus extract in dose 130 mg kg for 4 months without any special diet restriction.

Anthropological parameters (body weight, height, waist circumference), arterial blood pressure, HbA_{1C} and parameters of lipid metabolism (triglycerides (Tg), high density lipoproteins, low density lipoproteins cholesterol and very low density lipoproteins (HDL- Chol, LDL- Chol, VLDL- Chol) were measured by micro-enzymatic method. Parameters of oxidative metabolism of blood (free nitric oxide (NO), lipoperoxides ($LOO^{\cdot}$)) were studied by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method (10).

Statistic analysis of the results was performed with n SPSS software package (Version 20). The results were obtained by the values of mean and standard error of the mean average.

The difference between the groups was estimated according Stiudent-t criteria. In all cases, the statistical reliability was defined by P <0,005 range.

RESULTS

The Table 1 represents the values of the studied physiological and biochemical parameters before and after treatment. 90% of the patients under study pointed to the pleasant taste of tincture of citrus extract. There have been no cases of allergic reactions revealed. There occurred several instances of stomach mucous membrane in II group (15%). The patients also pointed out decreased appetite and food intake (20% in group I), diuretic effect (80% - group I, 85% - group II) and increased peristalsis of gastrointestinal tract (80% - group I, 75% - group II).

For the assessment of redox status of the patients in the beginning of the study and after a 4- month period of the treatment by tincture of citrus extract, activity of antioxidant enzymes – glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD) and Catalase (Cat) in blood were studied. Catalase is specifically responsible for the destruction of hydrogen peroxide, and SOD – for superoxide radicals, whereas GPx has a wider spectrum since it also reduces lipid peroxides (12).

By the end of the treatment GR activity was increased, and the activity of SOD was reduced as compared with the initial values. This alteration may be explained as changed reaction of these defensive enzymes to the improved redox state under the antioxidant effect of the drink. Catalase activity remained unaltered, after the treatment period (See Table 1).

Initial measuring of nitric oxide (NO) in patients' blood samples revealed decreased EPR signals of free nitric oxide in the both I and II groups under study. That indicated impaired redox balance and endothelial function. Reduction of NO bio availability, leads to impaired endothelium-dependent vasodilatation and appears the primary pathogenic factor, responsible for endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetic angiopathy. Impaired endothelium-dependent vasodilatation represents an elevated risk for heart attack, stroke, cardiovascular mortality and the necessity of cardiovascular surgical treatments. Oxidative stress enhances the expression of inducible NO synthase that results in hyper production nitric oxide (14). Though, under oxidative stress newly produced NO is rapidly inactivated by excess superoxide radicals. Outcome product of this interaction – peroxinitrite, a potent oxidant, is very toxic to the endothelium. NO deficiency is aggravated by the inhibition of endothelial NO synthase, by superoxide anions and low density lipoproteins. Hence the obtained result – an increase in nitric oxide blood levels up to the control values in the treatment group, after a 4-month period of

treatment with the tincture of citrus extract, should be considered as very important improvement and may be explained by the correction of oxidative stress.

Table 1.

Values of the studied physiological and biochemical parameters before and after treatment

		Basic Treatment Group	Metabolic syndrome without carbohydrate metabolic disorders **(I group)**	Metabolic syndrome with carbohydrate metabolic disorders **(II group)**
	Period	40	20	20
		M ± SD	M ± SD	M ± SD
Age		**48.3**±10.5*	**44.0**±9.1**	**50.1**±10.8*
Body mass	0	**91.2**±18.1*	**93.8**±17.1**	**90.1**±19.2*
	4 months	**88.7**±20.0*	**89.4**±20.7**	**88.4**±20.7*
Height		**167.2**±7.4*	**165.2**±6.4**	**168.0**±7.9*
BMI (Body Mass Index)	0	**32.7**±5.7*	**34.5**±6.8**	**31.9**±5.4*
	4 months	**31.6**±6.4*	**32.8**±7.9**	**31.1**±6.1*
WC	0	**107.8**±11.9*	**107.6**±6.8**	**108.5**±6.5*
	4 months	**101.5**±11.6*	**102.5**±6.2**	**100.8**±5.5*
T/A Systolic	0	**126.8**±19.3	**128.0**±21.7	**126.3**±19.2**
	4 months	**122.4**±16.4	**128.0**±21.7	**120.0**±14.1**
T/A Diastolic	0	**79.7**±12.1	**82.0**±11.0	**78.8**±12.8**
	4 months	**76.8**±9.5	**82.0**±11.0	**74.6**±8.4**
HBA1C	0	**7.7**±2.6	**5.3**±0.6	**8.5**±2.5
	4 months	**6.8**±1.1	**5.4**±0.3	**6.9**±1.1**
TChol	0	**225.7**±50.7	**211.3**±37.4**	**231.0**±55.4**
	4 months	**226.0**±50.1	**216.8**±57.2**	**229.0**±49.9**
Tg	0	**212.8**±76.6	**179.5**±58.3**	**224.9**±81.2**
	4 months	**198.9**±136.3	**143.0**±39.0**	**175.9**±46.0**
HDL	0	**44.9**±5.1	**43.6**±5.8**	**45.1**±6.6
	4 months	**47.0**±7.0	**52.4**±8.5**	**45.4**±3.8
LDL	0	**136.1**±47.7*	**122.9**±44.0	**140.9**±50.1*
	4 months	**135.3**±43.9*	**116.5**±17.3	**140.9**±48.5*
VLDL	0	**42.6**±15.3*	**35.9**±11.7	**45.0**±16.2*
	4 months	**40.0**±15.3*	**28.8**±7.2	**35.6**±14.6*
K (Atherogenic Index)	0	**3.9**±2.0*	**3.1**±0.8	**4.4**±2.2*
	4	**4.0**±1.6*	**3.0**±0.7	**4.2**±1.7*

	months						
GR activity	0	**9.3**±5.5*		**8.6**±6.8		**9.5**±5.3*	
	4 months	**5.4**±3.2*		**7.2**±4.4		**4.6**±2.3*	
SOD activity	0	**2.2**±2.1		**1.6**±0.7*		**2.4**±1.4	
	4 months	**2.4**±2.0		**3.6**±1.3*		**1.9**±0.9	
CAT activity	0	**23.2**±11.6		**21.8**±17.0		**23.7**±10.0	
	4 months	**22.3**±11.1		**18.1**±3.9		**23.7**±12.5	
Subjective complaints		**n=**		**n=**		**n=**	
Diuretic effect		**33**	2.5%	**16**	0.0%	**17**	5.0%
Increased peristalsis		**29**	2.5%	**16**	0.0%	**13**	5.0%
Decreased appetite and food intake		**4**	0.0%	**4**	0.0%	**0**	.0%
Strengthening of nails		**15**	7.5%	**12**	0.0%	**3**	5.0%
				OR = 8.5 (95%CI - 1.86-38.82)			
Allergic reaction		**0**	.0%	**0**	.0%	**0**	.0%
Irritation of stomach		**3**	.5%	**0**	.0%	**3**	5.0%
Pleasant taste		**34**	5.0%	**16**	0.0%	**18**	0.0%
Desire to buy the drink in the future		**34**	5.0%	**16**	0.0%	**18**	0.0%

***p <0 .001 compared with initial mean;**

****p <0 .05 compared with initial mean**

We have not detected statistically reliable weight loss in the treatment groups after a – 4 month period of the correction of metabolic syndrome tincture of citrus extract. Nevertheless, waist circumference has been decreased in both I (5%) and II (3%) groups that indicates redistribution of fatty tissue and reduction of abdominal obesity. The latter is very important for the correction of metabolic syndrome. Central obesity is defined as waist circumference ≥ 94cm for Europid men and ≥ 80cm for Europid women, with ethnicity specific values for other groups) [6, 8].

As we have mentioned above, abdominal fat accumulation is the very factor causative for deregulation of adipocyte functions, including over secretion of Leptin and TNF-α, and

diminished secretion of adiponectin, which results in the development of a variety of metabolic and circulatory disorders, including quantitative and qualitative changes in serum lipids and lipoproteins such as low-density lipoprotein (LDL) [3, 17**]**. Abdominal adiposity is also critically important as a source of free fatty acids (FFAs) and inflammatory factors such that the International Diabetes Federation gives it a central role in the diagnosis of the metabolic syndrome [11]. Visceral obesity represents per se a low-grade systemic inflammation, which is one of the mediators of the development and progression of atherosclerosis and related cardiovascular complications. Studies have convincingly shown that insulin resistance is regulated by cytokines and mediators released from mesenteric adipocytes [9].

Significant result has been obtained in the correction of dyslipidemia that seems logical against the background of corrected oxidative stress and abdominal obesity. Parameters of lipid metabolism (triglycerides (Tg), total cholesterol (Tchol), high density lipoproteins (HDLs), low density lipoproteins (LDLs), very low density lipoproteins (VLDLs) were studied in venous blood samples taken from patients on an empty stomach. After a 4 month treatment with the tincture of citrus extract elevated plasma, Tg were reduced to normal levels in both I and II groups, and HDL – Chol increased up to normal levels in the I group of patients. Anti-inflammatory, anti-trombogenic and anti-atherogenic effects of HDLs are well known. Studies have shown that decreased HDL-Chol is an increased significant independent risk factor of coronary mortality. According to the recent studies decreased HDL-Chol is the very factor which significantly determines the development and outcome of cardiovascular diseases during metabolic syndrome and DM2. It is worth pointing out, that correction of this important factor is hard to achieve even by treatment with statins [16**].**

Statistically reliable changes in arterial blood pressure values have not been achieved in any of the treatment groups.

After 4 months of treatment of metabolic syndrome with the tincture of citrus extract glycated hemoglobin HBA1C was significantly reduced in the II group. Thus, we may conclude that the drink quite efficiently improves impaired carbohydrate metabolism against the background of oxidative stress reduction.

CONCLUSION:

1. Tincture of tangerine extract - pleasantly tasting drink; without any adverse side effects; it induces a decrease in appetite and food intake, it has diuretic effect and increases peristalsis of gastrointestinal tract.

2. Tincture of tangerine extract exerts potent antioxidant effects as shown by the laboratory research data: It reduces oxidative stress, which is a complex pathogenic underlying mechanism of metabolic syndrome – normalizes activities of antioxidant enzymes and reduced bioavailability of nitric oxide as a primary pathogenic factor, responsible for endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetic angiopathy.

3. A 4-month clinical trials have shown that tincture of tangerine extract is an effective remedy for the correction of components of metabolic syndrome:

- reduces abdominal obesity, which is one of the mediators of the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular complications related to metabolic syndrome.
- corrects dislipidemy; it normalizes elevated levels of plasma Tg and reduced plasma levels of HDL – Chol which significantly determines the development and outcome of cardiovascular diseases during metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2.
- effectively corrects carbohydrate metabolism disorders as indicated by significant reduction of glycated hemoglobin HBA1C in patients with impaired glucose tolerance/diabetes mellitus type.

We propose scientifically substantiated, cheap technology for the correction and maintenance of body mass, via inclusion of natural citrus extract (CE), enriched with medicinal substances in the daily diet. It will have the health-improving effect on the population.

Acknowledgments. The present study was supported by GRDF-2008, Grant N: BPG #08/08

REFERENCES

1. Agyemang-Yeboah F. Oxidative stress and adipokines and their health implications. Topical Series in Health Science 1 (TSHS-1), 2013: 1-8
2. Bastard J.-P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., , Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Fur. Cytokine Netw., 2006, V. 17. N 1, 4-12
3. Chui P. C., Guan Hong-Ping, Lehrke M., Lazar M. A. PPARγ regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1. The JournalofClinicalInvestigation. Volume 115 Number 8 August 2005 2244-2256
4. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González Á. , Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I. Sánchez-Rivera G., Valadez-

Vega C., Morales-González J.A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. Int. J. Mol. Sci. 2011, 12, 3117-3132

5. Furukawa S., Fujita R.T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. 2004;114(12):1752–1761.

6. International Diabetes Federation. 2006. http://www.idf.org

7. Hamdy O., Porramatikul S., Al-Ozairi E., Metabolic Obesity: The Paradox Between Visceral and Subcutaneous Fat. Current Diabetes Reviews, 2006, 2, 000-000 1

8. GLOBAL HEALTH RISKS. WHO. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009

9. Gualstafson B. Adipose Tissue, Onflammation and Atherosclerosis. J. of Atherosclerosis and thrombosis, 2010, v 17, N 4m 332-341

10. Kozlov AV, Szalay L, Umar F, Fink B, Kropik K, Nohl H, Redl H, Bahrami S. EPR analysis reveals three tissues responding to endotoxin by increased formation of reactive oxygen and nitrogen species. Free Radic Biol Med. 2003;15;34(12): 1555–62.

11. Meissburger B., Molecular mechanisms of adipogenesis in obesity and the metabolic syndrome, 1981.

12. www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfs. Obesity and overweight, World Health Organization, 2008

13. Otani H., Oxidative Stress as Pathogenesis of Cardiovascular Risk Associated with metabolic Syndrome. ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING Volume 15, Number 7, 2011, 1911-1926

14. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007; 87(1):315-424.

15. Patrick L. Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. Alternative Medicine Review.. 2006, V. 11, N 2, p 114-127

16. Sánchez-Quesada J. L., Vinagre I., De Juan-Franco E., Sánchez-Hernández J., Bonet-Marques R., Blanco-Vaca F., Ordóñez-Llanos J., Pérez A. Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA2 distribution, LDL modification and HDL composition in type 2 diabetes *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:112

17. Sethi J. K., Hotamisligil U. G. S. The role of TNFa in adipocyte metabolism. CELL & DEVELOPMENTAL BIOLOGY, 1999, V. 10: pp. 19-29

CITRUS EXTRACT AS AN EFFECTIVE REMEDY FOR THE CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN

T. Sanikidze, I. Chikvishvili, D. Virsaladze

Tbilisi State Medical University

Department of Medical Physics and Biophysics

Department of Endocrinology

SUMMARY

The goal of our study - clinical testing of the efficacy of the tangerine peel extract on the patients (40 women with age of 44-55) with metabolic syndrome without and with carbohydrate metabolic disorders.

Antrophological parameters, arterial blood pressure, HbA_{1C}, parameters of lipid (Tg, HDL- Chol, LDL- Chol, VLDL- Chol) and oxidative metabolism of blood (NO, $LOO^{\cdot}$) were studied.

Tangerine peel extract induces decrease in appetite, reviles diuretic and gastrointestinal tract peristalsis stimulating effects. It exerts potent antioxidant effects - normalizes antioxidant enzymes activities and bioavailability of NO.

A 4-month clinical trials have shown that tangerine peel extract is an effective remedy for the correction of metabolic syndrome components: reduces abdominal obesity by decrease waist circumference; corrects dislipidemy (normalizes elevated levels of plasma Tg and reduced plasma levels of HDL–Chol); effectively corrects carbohydrate metabolism disorders (reduction of glycated hemoglobin HBA1C in patients with impaired glucose tolerance/diabetes mellitus type 2).

KEY WORDS: ***metabolic syndrome, citrus extract, antioxidant, lipid metabolism***

ЦИТРУСОВЫЙ ЭКСТРАКТ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Т. Саникидзе, И Чхиквишвили, Д. Вирсаладзе

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

Департамент медицинской физики и биофизики

Департамент эндокринологии

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилась оценка эфективности экстракта кожи мандарина для коррекции метаболического синдрома на пациентах (40 женщин среднего возраста 44-50 лет), у которых метаболический синдром был осложнен нарушениями метаболизма углеводов и без.

У пациентов исследовались антропологические параметры, артериальное давление, HbA_{1C}, показатели липидного метаболизма (Tg, HDL-Chol, LDL-Chol, VLDL-Chol), параметры окислительного метаболизма (NO, $LOO^{\cdot}$).

Экстракт кожи мандаринов способствует снижению аппетита, усилению пересталтики кишечника, проявляет диуретический эффект. Экстракт кожи мандаринов характеризуется потенциальными антиоксидантными свойствами (нормализация активности антиоксидантных ферментов и содержания NO).

В результате 4 месечного клинического наблюдения выявилась высокая эффективность цитрусового экстракта при коррекции метаболического синдрома: способствовал уменьшению абдоминальной массы жира (снижение объема талии), коррекция дислипидемии (нормализация содержания Tg и снижение содержания HDL–Chol в плазме крови, коррекция углеводного метаболизма (снижение уровня гликированного гемоглобина HBA1C у пациентов с глукозотолерантностью/диабетом типа 2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***метаболический синдром, экстракт цитруса, антиоксидант, липидный метаболизм.***

ციტრუსების ექსტრაქტი – მეტაბოლური სინდრომის კორექციის ეფექტური საშუალება

თ. სანიკიძე, ი. ჩხიკვიშვილი, დ. ვირსალაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

შამედიცინო ფიზიკის და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი

ენდოკრინოლოგიის დეპარტამენტი

რეზიუმე

კვლევის ძირითადი მიზანია, მანდარინის კანის ექსტრაქტის ეფექტურობის შეფასება მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში (გამოკვლეულია 40 ქალი, საშუალო ასაკით 44-55წ) ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევებით და მის გარეშე. შესწავლილია პაციენტების ანტროპოლოგიური პარამეტრები, არტერიული წნევა, HbA_{1C} ლიპიდური მეტაბოლიზმის მაჩვენებლები (Tg, HDL-Chol, LDL- Chol, VLDL- Chol), ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის პარამეტრები (NO, $LOO^{\cdot}$).

მანდარინის კანის ექტრაქტი იწვევს მადის დაქვეითებას, გასტროინტენსტიციული ტრაქტის პერესტალტიკის გაძლიერებას და დიურეზულ ეფექტს. მანდარინის კანის ექტრაქტი ხასიათდება პოტენციური ანტიოქსიდანტური ეფექტით (იწვევს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის და თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის ნორმალიზებას).

4 თვიანი კლნიკური კვლევის შედეგად დადგინდა მანდარინის კანის ექტრაქტის მაღალი ეფექტურობა მეტაბოლური სინდრომის კორექციისათვის, ის ხელს უწყობს აბდომინალური სიმსუქნის შემცირებას (წელის გარშემოწერილობის შემცირება), უზრუნველყოფს დისლიპიდემიის კორექციას (სისხლის პლაზმის Tg-ის შენცველობის ნორმალიზაცია და HDL–Chol-ის შემცირება), ეფექტურია ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის კორექციისათვის (ჰემოგლობინის HBA1C მნიშვნელოვანი შემცირება გლუკოზატელერანტურობით/დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პაციენტებში).

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> მეტაბოლური სინდრომი, ციტრუსის ექსტრაქტი, ანტიოქსიდანტი, ლიპიდური მეტაბოლიზმი

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАВОЦИТРИН» В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кванталиани Т.Г., Сихарулидзе М.Д.

Медицинский центр «Лечебный дом»,

лечебно-профилактический центр им. Н.Асанишвили

Несмотря на неутомимые поиски ученных разных стран, направленных на выявление новых риск-факторов атеросклероза, ответственных за развитие ишемических катастроф, основными звеньями лечебно-превентивных мероприятий остаются нормализация нарушенного липидного обмена и функции антиоксидантной защиты организма. Вырисовывается все более агрессивная тактика направленная на неотложную коррекцию комбинированной дислипидемии. Первичной мишенью при этом служат липопрортеины низкой плотности (ЛНП) - самая патогенная фракция холестерина, ибо рядом многофакторных рандомизированных мультицентровых исследований, было доказано достоверное уменьшение частоты кардио-васкулярных эксцессов в результате снижения в плазме уровня ЛНП в ответ на статинотерапию [14]. Лечение статинами обычно продолжается даже после достижения целевого уровня холестерина, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования атеросклероза. Больные коронарной болезнью сердца (КБС), атеросклеротическими поражениями других сосудистых бассейнов (церебро-васкулярная болезнь, болезнь периферических сосудов), сахарным диабетом, ожирением, инсулинрезистентностью и др., подвержены воздействию множества побочных воздействий препаратов группы статинов. Самыми неблагоприятными побочными эффектами статинов можно считать печеночную недостаточность и повышенный риск повреждения мышечных тканей с дальнейшим развитием наиболее тяжелой формы миопатии – рабдомиолиза [12, 15]

С целью предотвращения побочных эффектов статинотерапии в последние годы усилия кардиологов все чаще направлены на применение препаратов растительного происхождения, характеризующихся антиоксидантным эффектом и модулирующим действием на липидный метаболизм. Предметом нашего внимания стал препарат «Флавоцитрин» - экстрат цитрусов, содержащий цитрусовый полифенол - гесперидин и полиметоксилированные флавоноиды (нобилетин и тангеритин), обладающий этими свойствами [1,3,6,13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности препарата «Флавоцитрин» (при двухкратном приеме 100 мг препарата в режиме четырехнедельного лечения) в сохранении липидкорригирующего эффекта статинотерапии у больных со сложной дислипидемией после длительного лечения статинами (6 – 12 месяцев) и разработки критериев его применения у больных КБС и метаболическим синдромом(МС), с определением диагностической значимости некоторых плазменных и сосудистых показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из структуры и задач исследования оценка липидного профиля до и после 4-х недельного лечения больных флавоцитрином при временной отмене статинотенапии проводилась в следующих клинических группах: I группа – 15 больных с манифестированной КБС (перенесенным инфарктом миокарда, коронарное шунтирование или имплантацию коронарных стентов) в возрасте от 45 до 75 лет (ср.возраст 64,71±1,1); II группа – 17 больных МС, без нарушения углеводного метаболизма, в возрасте от 40 до 78 лет (ср.возраст 58,1±0,8); III группа – 25 больных КБС, в возрасте от 45 до 78 лет (ср.возраст 65,9±2,5), по разным причинам прервавшие лечение статинами после нормализации показателей липидного обмена – не принимавшие флавоцитрин. Эти лица составили контрольную группу. В процессе исследования все больные продолжали базисную терапию (гипотензивными препаратами, бета-адреноблокаторами, антиагрегантами и др.). Больные III группы добавочно принимали метформин.

Наряду с показателями липидного спектра, первичного и вторичного гемостаза, биохимических маркеров воспаления - С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена (ФГ), всем обследуемым проводили количественное измерение в плазме крови липидного гидропероксида (ЛПО) колориметрическим методом (фирмы Cayman Chemical, USA), как прямого показателя степени перекисного окисления липидов. В обследование не включали больных с острым инфарктом миокарда, ревматической патологией и пропульсивной сердечной недостаточностью.

Результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев: t критериев Student–а для сравнения средних величин при распределении вариантов по нормальному закону в анализируемых группировках; F критериев Fisher-а, в случаях существенного разброса значений

дисперсии; однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA – analysis of variance) при двух и более сравниваемых группах; линейного корреляционного анализа (по Pearson-у) и его непараметрического аналога – рангового коэффициента - r (Spiermen-а), для случаев, когда распределение исследуемых параметров не было определено или они значительно отличалось от нормы.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей липидного профиля в исследуемых группах до и после лечения флавоцитрином не выявила статистически достоверных изменений уровня общего холестерина (ОХ), ЛНП и триглицеридов (ТГ) в I и II группах больных. В этих группах, по усредненным групповым показателям, отмечалось значительное снижение концентрации в плазме крови маркеров воспаления - СРБ ($P<0,001$) и ФГ($P<0,01$), по сравнению с исходными данными. Следует отметить, что несмотря на уже проведенную статинотерапию, усредненые базовые значения этих показателей, особенно СРБ, во всех трех группах больных, превышали пороговые величины (Табл.1). Вышеуказанный ответ белков острой фазы, вполне может быть рассмотрен как определенная противовоспалительная реакция на действие препарата, тем более, что схожего эффекта в контрольной группе не наблюдалось.

Особенно важным на наш взгляд является достоверное повышение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в группах больных, получающих флавоцитрин, в отличие от больных III группы, у которых наблюдалась противоположная рекция одновременно с нарастанием уровня общего холестерина ($P<0,001$) и ЛНП ($P<0,01$), менее выраженного повышения ТГ ($P<0,05$), к концу 4-ой недели отмены статинов. При этом, анализ динамики ЛВП в I ($r=0,22$) и II ($r=0,19$) группах больных, а также в каждом отдельном случае, выявил обратную корреляционную зависимость между фоновыми и конечными значениями этого параметра. Такая зависимость указывает на то, что у лиц с низкими инициальными значениями ЛВП лечение флавоцитрином наиболее эффективно, и что активация естественного компенсаторного механизма регуляции липидного метаболизма [8], достигается уже в сроках четырехнедельной терапии. Полученные результаты перекликаются с данными литературы, согласно которым, повышение уровня ЛВП и одновременное снижение соотношения ЛНП/ЛВП описаны в результате приема значительно высоких доз других цитрусовых флавоноидов [7], и особенно соевых продуктов [9].

Следующей особенностью отличающей больных находившихся на лечении флавоцитрином от лиц, контрольной группы (III группа), оказалась реакция активности в плазме ЛПО в сроках наблюдения, представленная на рисунке1. При инициально высоких значениях плазменной ЛПО во всех группах, на втором этапе исследования средние значения концентрации этого показателя оказались неожиданно высокими (8.13±1.1 mmol/l) у больных III группы по сравнению с исходными (6.04±1.6 mmol/l) данными (P<0,001) и достоверно сниженными в I (P<0,01) и II группах (P<0,01). При этом, у больных МС снижение ЛПО было более выраженным (Рис 1), хотя по результатам межгруппового анализа, выявить достоверной разницы не удалось. В этой группе выявлена позитивная корреляционная зависимость (r=0,78) между концентрацией в плазме ЛПО и уровнем СРБ плазмы.

Таблица 1

Показатели липидного профиля, активности липидного гидропероксида (ЛПО) плазмы и маркеров воспаления до и после лечения флавоцитрином больных КБС и МС, а также – контрольной группы

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	1	2	1	2	1	2
ОХ(mmol/l)	3.1±0.1 ;	2.8±1.94	4.45±1.66;	4.33±1.2	3.2± 1.09;	7.32±2.33**
ТГ (mmol/l)	1.2±0.25;	1.01±1.74	1.61±2.23;	1.78±0.88	1.76±0.72	2.03±0,91*
ЛНП (mmol/l)	3.35±1.9;	3.22±1.87	3.98±3.12;	3.70±1.1	3.05±1.21;	5.9±2.5*
ЛВП (mmol/l)	0.55±2.8;	1.78 ±3.2**	0.43±0.18;	1.91±5.22**	1.2± 0.3	0.84,0±2,31
ЛПО (N= 0,25-5,0 nmol/ml)	6.54±1.1;	5.12±1.0*	5.82±2.20;	4.45±1.4*	6.04±1.6;	8.13 ±1.1**
СРБ (mg/l)	19.3±0.18 ;	5.57±2.8**	11.9±1.0;	4.01±3.6**	13.65±2.1;	13.01±2,33
ФГ (g/l)	4.75 ±3.93;	3.15±7.3*	4.85±3.0	2.53±1.8*	5.15±2.2	4.75±1.9

*статистически достоверная разница (P<0,01) по сравнению с исходными данными;

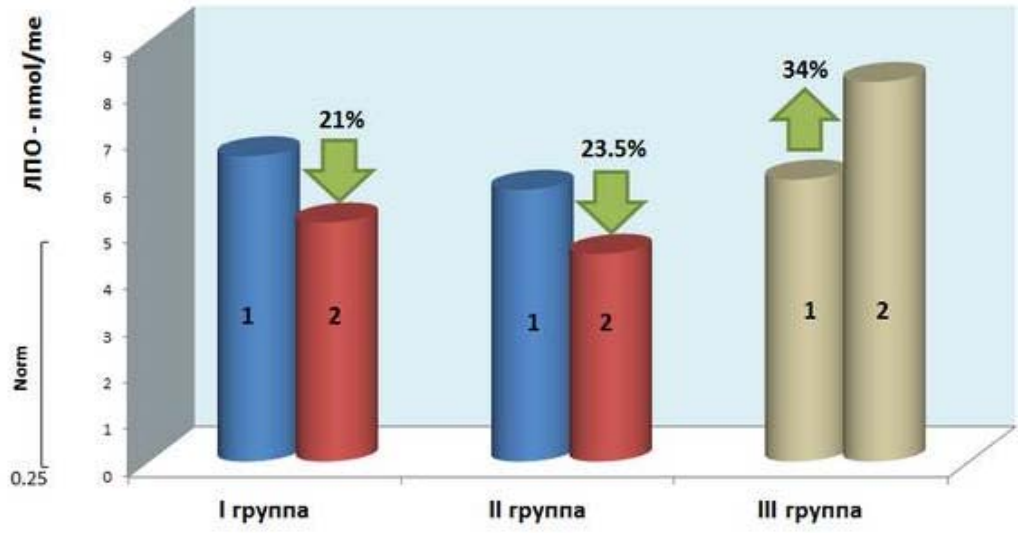
**статистически достоверная разница (P<0,001) по сравнению с исходными данными.

Показатели I и II группы: до (1) и после (2) лечения флавоцитрином, показатели III группы: исходные данные больных на 1 и 2 этаппе исследования, не принимавших липидкорригирующее лечение.

Анализ данных особенностей вариаций этого показателя в ответ на флавоноидотерапию указывает на возможность интенсификаци механизмов антиоксидантной защиты организма, препартом флавоцитрин в относительно короткие сроки лечения. Полученные результаты также утверждают, что больным МС, регуляция процессов перекисного окисления липидов, независимо от степени нарушения липидного профиля плазмы, также необходима, как и больным коронарным атеросклерозом. На основании наших предыдущих исследований палагаем, что высокая активность ЛПО плазмы при нормальных значениях холестерина ЛНП, является отражением резкого снижения их резистентности к окислению, что обычно может возникнуть в результате воздействия различных факторов: ишемии, инфекции, интоксикации, анемии, тиоцианата у курильщиков и др. [10]. Наша позиция совпадает с мнением ряда авторов, утверждающих, что повреждающее действие гликолизированных ЛНП на интима-медмальный слой сосудистой кдетки, зависит не только от их абсолютной концентрации в плазме, но и от их стремления к окислению, т.е. от антиоксидантной незащищенности [16].

Рисунок. 1

Изменение показателей ЛПО(%) до и после лечения флавоцитрином больных КБС и МС и контрольной группы



Показатели I и II группы – до (1) и после (2) лечения флавоцитрином; Показатели III группы - исходные данные больных на 1 и 2 этапе исследования, не принимавших липидкорригирующее лечение (Рис. 1).

Результаты проведенных исследований дают основания полагать, что использование препарата флавоцитрин для улучшения регуляции нарушенного липидного профиля у больных ИБС и МС, особенно для временного поддержания параметров липидного метаболизма на достигнутом уровне после длительной статинотерапии, имеет перспективы клинического применения. Учитывая данные экспериментальных и клинических исследований [4, 5, 6, 11, 13], об основных фармакологических свойствах цитрусовых флавоноидах, можно полагать, что вышеуказанный эффект флавоцитрина, является результатом суммирования благоприятного воздействия цитрусового полифенола гесперидина и группы цитрусовых флавоноидов как на липидный и окислительный метаболизм, так и прямого противовоспалительного воздействия препарата на эндотелий сосудистой стенки, стимуляцию продукции NO и механизмы подавления апоптоза [2].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты указывают на реальную антиоксидантную защиту и возможность, предотвращения оксидативного стресса препаратом флавоцитрин в случае временной отмены статинотерапии у больных КБС и МС. Это открывает новые возможности к проведению оптимальной медикаментозной кардио- и вазопротекции.

Критерием к проведению флавоцитринтерапии у больных ИБС и МС, можно считать повышенную концентрацию в крови плазменного липопероксида, как добавочного биохимического маркера активности свободнорадикальных реакций и процессов липопероксидации, независимо от степени нарушения липидного метаболизма.

Необходимо уточнить, возможно ли усиление кардио- и вазопротекции при сочетанной терапии цитрусовых флавоноидов и статинов в группах больных повышенным риском сосудистых эксцессов, нуждающихся в агрессивном липид-коррегирующем лечении, а также, изучить особенности фармакологических воздействий флавоцитрина при более длительной монотерапии .

ЛИТЕРАТУРА

1. ჩხიკვიშვილი ი., ფლავონიდები. ბიოქიმია, კვება და ჯანმრთელობა. თბილისი, 2010:30-38;
2. Маншарипова А.Т., Джусипова А.К., Берсимбаев Р.И., Абылайулы Ж.А., Югай Е.Э., Бунтаева З.А., Денисов Ю.Д. Феномен апоптоза и его регуляция при модели коронарной недостаточности. Кардиология СНГ. 2005; 3:27-34;
3. Сихарулидзе М.Д., Ниорадзе И.Д.,Тхилава Н.Г., Саникидзе Т.В., Чхиквишвили И.Д. Корригирующее воздействие цитрусового экстракта на метаболизм печени при ожирении. Экспериментальная и клиническая медицина. 2006; 2:55-59;
4. Aptekman N.P., Cesar T.B. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderate hypercholesterolemic subjects. Lipids Health Dis. 2013; 12 (1):119;
5. Assini J.M., Mulvihill E.E., Huff M.V. Citrus flavonoids and lipid metabolism. Curr Opin Lipidol. 2013; 24(1): 34-40;
6. Bahadoran Z., Mimiran P., Azizi F. Dietary Polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. J Diabetes Metab Disord. 2013; 13; 12(1):43;
7. Hermansen K.,Dinesen B., Hoie L.H., Morgenstern E., Gruenvald J. Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review. Adv Ther. 200;20(1):50-78;
8. Howard B.V. HDL-C as a marker for coronary events and the relationship between CV events and HDL-C in special sub-groups. Management of patients with multiple lipid risk factors. 7-th Intern Symp on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease: Prevention and Intervension, Venice, 2008;
9. Kurowska E.M., Spence J.D.,Jordan J., Wetmore St., Freeman D.J., Piche L.A., Serratore P. HDL-cholesterol-raising effect of jrange juice in subjects with hypercholesterolemia1’2’3’. Am J Clin Nutr. 2000; 72 (5): 1095-1100.
10. Kvantaliani T.G., Pargalava N.Sh., Tsiklauri P.A. A new insight into the acute coronary syndrome. XV Intern Symp on Atherosclerosis. Boston, USA, 2009:669;
11. Liu L., Xu D.M., Cheng Y.Y. Distinct effects of naringenin and hesperetin on nitric oxide production from endothelial cells. J Agric Food Chem. 2008: 13: 56(3): 824-829;
12. Phan B.A., et al Ezetimibe therapy: Mechanisms of Action and Clinical Update. Vascular Health and Risk Management. 2012; 8:415;

13. Rizza S., Munivappa R., Iantorno M., Kim J., Chen H., Pullikotil Ph., Senese N., Tesauro V., Lauro D., Cardillo C., Quon V.J. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (5): E 782-792;
14. Rubenfire M., Brook R.D., Rosenson R.S. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events. The Am J of Med. 2010; 123(10):892-898;
15. Sathazivam S. Statin induced myotoxicity. European J of Internal Med. 2012; 23:317;
16. Visioli F.Antioxidants in Mediterranean diets. World Rev Nutr Diet. 2000; 87:43-55;
17. Yoshida H., Watanabe W., Oomagari H., Tsuruta E., Shida M., Kurokawa M. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. Nutr Biochem. 2013; 1: pii SO955-2863

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАВОЦИТРИН» В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кванталиани Т.Г., Сихарулидзе М.Д.

Медицинский центр «Лечебный дом»,

лечебно-профилактический центр им. Н.Асанишвили

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась оценка эффективности препарата «Флавоцитрин» в сохранении липидкорригирующего эффекта, после отмены длительной статинотерапии у больных с дислипидемией.

37 больных, принимавших флавоцитрин - экстрат цитрусов, содержащий цитрусовый полифенол - гесперидин и полиметоксилированные флавоноиды (нобилетин и тангеритин), в течение четырехнедельного периода, составили основную группу. 25 больных КБС, не принимавших флавоцитрин, составили контрольную группу. Всем обследуемым определяли показатели липидного профиля, первичного и вторичного гемостаза, СРБ,ФГ, ЛПО плазмы.

У больных, принимавших флавоцитрин (I и II гр.), выявлено статистически достоверное повышение ЛВП, значительное снижение в плазме ЛПО и маркеров

воспаления. У больных, нелеченных флавоцитрином к концу 4-ой недели отмены статинов, значения в крови ЛВП, СРБ и ФГ оставались почти неизмененными. Наблюдалась тенденция нарастания других липидных фракций на фоне достоверного (P<0,001) увеличения ЛПО плазмы

Полученные результаты указывают на возможность использования препарата флавоцитрин для улучшения липидного профиля путем повышения в плазме антиатерогенных липопротеидов, уменьшения сосудистых эксцессов через противовоспалительные воздействия препарата на эндотелий сосудистой стенки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***Дислипидемия, КБС, метаболический синдром, флавоцитрин, липидный гидропероксид, липопротеиды высокой плотности, маркеры воспаления.***

NEW POSSIBILITIES OF "FLAVOCITRIN " APPLICATION IN MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIC PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Kvantaliani T.MD., PhD ., Sikharulidze MD., PhD

Medical Centre "Healing Home"

SUMMARY

The goal of study was to investigate the abilities of "Flavocitrin" in preserving lipid metabolism after the abolition of long-term statin therapy in dyslipidemic patients.

37 patients -the main groups, receivied flavocitrin - extract of citrus fruit, that contains polyphenol - hesperidin and polimetoksilised flavonoids (nobiletin and tangeritin) during four-week, 25 patients with CHD -the control group, were not taking flavocitrin. All participants underwent measurements of plasma lipoprotein profile, high sensitive CRP, fibrinigen (F), parameters of primary and secondary hemostasis and lipid hydroperoxide (LPO).

In groups of patients receiving flavocitrin a statistically significant increase of HDL-cholesterol, reduction of plasma LPO activity and concentrations of inflammatory markers were revealed. In patients of control group average blood values of HDL, CRP and F remained unchanged. Treatment with flavocitrin opens up new possibilities of management of patients with CHD and MS with dyslipidemia, especially for temporary maintenance of lipid-lowering effects of long-term statin therapy.

KEY WORDS: ***dyslipidemia, CHD, metabolic syndrome, flavocitrin, hesperidien, lipid hydroperoxide, HDL-cholesterol, markers of inflammation.***

პრეპარატ ფლავოციტრინის გამოყენების ახალი შესაძლებლობები დისლიპიდემიის კორექციის პროცესში გულის კორონარული დაავადების და მეტაბოლური სინდრომის დროს

თ. კვანტალიანი, მ. სიხარულიძე

სამედიცინო ცენტრი „სამკურნალო სახლი”

ნ.ასანიშვილი სახ. სამკურნალო-პროფილაქტკური ცენტრი

რეზიუმე

კვლევის მიზანს შეადგენდა პრეპარატ ფლავოციტრინის ლიპიდმაკორეგირებელი მოქმედების შეფასება შერეული დისლიპიდემიის მქონე ავადმყოფებში სტატინოთერაპიის შემდგომ პერიოდში და მისი გამოყენების კრიტერიუმების შემუშავება გკდ-ის და მს-ის კომპლექსურ მკურნალობაში.

I და II ჯგუფის ავადმყოფებში ფლავოციტრინით მკურნალობის ფონზე გამოვლინდა მსლ-ის სტატისტიკურად სარწმუნო მატება ქოლესტერინის სხვა ფრაქციების შედარებითი შენარჩუნებით, მნიშვნელოვნად შემცირდა პლაზმაში ლპო-ს და ანთების მარკერების კონცენტრაცია. III ჯგუფის ავადმყოფებში სტატინების მოხსნიდან 4 კვირის შემდეგ მსლ-ის, C რეაქტიული ცილის და ფიბრინოგენის მაჩვენებლები იყო თითქმის უცვლელი, გამოიკვეთა ლპო-ს აქტივობის სტატისტიკურად სარწმუნო ზრდა (P<0,001).

მიღებული შედეგები ცხადყოფენ, რომ პრეპარატი ფლავოციტრინი შეიძლება იყოს გამოყენებული ხანგრძლივი სტატინთერაპიით მიღწეული შედეგების შენარჩუნებისა და დარღვეული ლიპიდური პროფილის რეგულაციისთვის.

საკვანძო სიტყვები: ***დისლიპიდემია, გკდ. მეტაბოლური სინდრომი, ფლავოციტრინი, ლიპიდური ჰიდროპეროქსიდი, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები, ანთების მარკერები.***

ВЛИЯНИЕ ФЕНОВИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И. Мегреладзе, С.Орджоникидзе, Р. Лордкипанидзе, М.Горгошидзе, Д.Хухия

Тбилисский государственный медицинский университет

Амтел-госпиталь, Первая клиническая больница

АКТУАЛЬНОСТЬ.

Среди причин кардиоваскулярной смертности населения, ведущей является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [22], в основе которой, главным образом, лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов [2, 4]. Дисфункция эндотелия коронарных сосудов, развивщаяся под воздействием определённых риск-факторов, в том числе, дислипидемией [15, 17], выступает в роли пускового механизма развития атерогенеза, что, в свою очередь, является многокомпонентным патофизиологическим и патоморфологическим процессом. Основными компонентами этого процесса являются: повышение проницаемости эндотелия, миграция и агрегация лейкоцитов и тромбоцитов, оксидация и инфильтрация липопротеидов низкой плотности, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование атеросклеротической стабильной или нестабильной бляшки [11, 16, 21]. В этом сложном процессе известная роль принадлежит холестеролу [3, 8, 10, 15]. Согласно статистическим данным экспертов ВОЗ (2005), повышение уровня холестерола в плазме выше 200 мг/дл вызывает смертность у 4.4 мл населения в год, в то время как снижение концентрации холестерола на 10% снижает смертность от ИБС на 15%, а общую смертность - на 11%. Основное количество холестерола плазмы локализуется в липопротеидах низкой плотности (ЛНП), повышение уровня которых на 10% увеличивает смертность от ИБС на 20% [3-6, 9, 19]. Немаловажную роль играют триглицериды [7, 10], повышение концентрации которых выше нормы способствует снижению в плазме уровня т.н. «полезных» липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и, тем самым, увеличивает риск развития кардиоваскулярных инцидентов. Из вышесказанного ясно, что коррекция дислипидемии имеет важное практическое значение для первичной и вторичной превенции ИБС. Наряду с интересом к современным антиатеросклеротическим химиопрепаратам, в последнее время особое

внимание учёных привлёк т.н. «французский парадокс», суть которого заключается в том, что среди лиц французского населения, систематически потребляющих красное вино в количестве 300-400 мл в день, в отличие от т.н. «непъющих», отмечалось снижение общей смертности на 30%, смертности от инфаркта миокарда - на 30%, от инсульта - на 20%. Объяснение этому факту дают результаты последующих интесивных исследований [1, 12-14, 18-20, 22], согласно которым экстракт, полученный из красного винограда, содержит множество биологически активных веществ, в том числе полифенолов, характеризующихся мощной антиоксидантной активностью. В свою очередь, благодаря эпидемиологическим исследованиям последних лет, было показано, что полифенолы, входящие в состав красного вина, защищают эндотелий от вредных воздействий риск-факторов, реперфузионного повреждения, производят ингибицию оксидации ЛНП, супрессию агрегации тромбоцитов и через антиатерогенное действие снижают риск развития коронарной болезни.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ являлось изучение влияния препарата Феновин, изготовленного из экстракта грузинского винограда «Саперави», на липидный спектр крови и некоторые показатели гемостаза у больных ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Под наблюдением находились 30 больных в возрасте от 48 до 75 лет, перенесшие острый инфаркт миокарда более 6 месяцев назад до включения в исследовании. Женщин было 12, мужчин - 18. Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (20 больных) вошли больные, которым на фоне стандартного лечения (бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, нитраты по надобности) давали препарат Феновин по 1-ой капсуле в день 2-раза, в течение 2-х месяцев. Больные 2-ой, контрольной группы (10 человек) с аналогичной схемой стандартного лечения не принимали препарат Феновин. У всех больных до включения в исследовании отмечалась дислипидемия разной степени (атерогенный индекс >3), гиперфибриногемия (550±5) и низкая фибринолитическая активность (<10). Анализ липидного спектра крови (колориметрический фотометрический метод) и коагулограммы, проводили 3 раза - до начала наблюдения, через 1 месяц и через 2 месяца по завершении исследований. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ результатов исследования показали, что на фоне лечения феновином у больных первой группы отмечается чёткая

положительная динамика некоторых показателей липидного обмена и гемостаза (Табл. 1).

В частности, через месяц лечения феновином уровень ХС ЛНП снизился на 15%, (P<0.05), а через 2 месяца – на 27.3% (P<0.03) от исходного уровня. Концентрация триглицеридов в крови снизилась через месяц лечения феновином на 1 5% (P<0.05), а через 2 месяца - на 22% (P<0.03) от исходного уровня. Индекс атерогенности в течение 2-х месяцев полностью нормализовался (<3). В отличие от данных первой группы, у больных контрольной группы не отмечалась существенная положительная динамика показателей липидного обмена.

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена на фоне лечения феновином

	ОХС мг/дл			ХЛНП мг/дл			ТГ мг/дл			Индекс атерог.		
	исходный	1мес. Лечения	2 мес. лечения	исходный	1 мес. лечения	2мес. лечения	исходный	1 мес. лечения	2 мес. леч.	исходный	1 мес. леч.	2 мес. леч.
I гр. (20 б-ых)	259±14.65	250.09±14.1	241±13.07	160±3.9	135.5±3.46	116.12±3.22	268±15.25	227.7±18.2	2096±9.16	4.6±0.3	4±0.31	3±0.3
II гр. контр (10 б-ых)	262±18.1	261±15.2	259.2±15.8	158±4.1	159.1±3.51	155.2±4.2	265±14.13	263.5±15.2	264±11.2	4.5±0.4	4.49±0.35	4.38±0.3

Среди показателей гемостаза у больных, лечёных феновином, впечатляющая, статистически достоверная положительная динамика наблюдалась со стороны изменения концентрации фибриногена и фибринолитической активности крови (Табл. 2).

В частности, через 1 месяц от начала лечения фибриноген снизился на 38% (P<0.05), а через 2 месяца – на 43%(P<0.05). Через месяц лечения фибринолитическая активность увеличилась в 1.5-раза, а через 2 месяца - в 2.5 раза, по отношению к исходным данным (P<0.05).

Не было отмечено каких-либо положительных сдвигов со стороны протромбинового индекса и Международного Нормализованного Отношения (INR). В

контрольной группе вышеотмеченные показатели не претерпевали каких-либо изменений за весь 2-х месячный период наблюдения. Следует отметить хорошую переносимость препарата феновин и отсутствие каких-либо побочных реакций.

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза на фоне лечения феновином

	Фибриноген в крови, мг/дл			Фибринолит. активн. крови		
	исходный	1 мес. лечения	2 мес. лечения	исходный	1 мес. лечения	2 мес. лечения
I группа (20б-ых)	550±20.9	349±22.1	313±15.45	5.6±0.86	8.28±1.27	13.7±2.1
II группа контр. (10б-ых)	545±18.2	543±17.2	542.7±20.2	6±0.71	6.1±0.62	5.9±1.5

Таким образом, результаты наших исследований согласуются с данными литературы об зффективном влиянии полифенолов, входящих в состав красного вина, на наиболее важные атерогенные факторы крови, какими являются липопротеины низкой плотности, триглицериды и показатели гиперкоагуляции (гиперфибриногемия и сниженная фибринолитическая активность крови).

Выводы

Результаты исследований дают основание рекомендовать препарат Феновин для долгосрочной первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agewall S. et al. Does a glass of red vine improve endothelial function? Eur. Heart J, 2000, 21:74-78.
2. American Heart Association. International Cardiovascular Disease Statistics, 2005.
3. Castelli W.P. *Am. J. Med.,* 1984, 76:4–12. Adapted from *Am. J. Med.,* 1984, 76:4–12, with permission from Excerpta Medica Inc.
4. European Cardiovascular Disease Statistics, 2000 Edition, British Heart Foundation.
5. EUROASPIRE II Study Group. *Eur. Heart J.,* 2001,;22:554–572.

6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA,* 2001:285, 2486–2497.
7. Fedder D.O., Koro C.E., L'Italien G.J. *Circulation,* 2002, 105:152–156.
8. Gibbons G.H., Dzau V.J. *N. Engl. J. Med.,* 1994, 330;1431–1438.
9. Gould A.L. *et al. Circulation,* 1998, 97:946–952.
10. In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P., Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition, 2002, 7–12.
11. Koenig W. *Eur. Heart J. Supplements,* 1999, 1:T19–26.
12. Lekakis J. et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 2005, 12(6), 596-600.
13. Pace-Asciak C.R., Hahn S., Diamandis E.P., Soleas G., Goldbnerg D.M. The red wine phenolics transresveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicozanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. Clin. Chim. Acta, 1995, 31, 207-19.
14. Pendurthi U.R., Meng E., Mackman N., Rao L.V. Mechanism of resveratrol-mediated suppression of tissue factor gene expression. J. Thromb. Haemost., 2002, 155-62.
15. Pyörälä K. *et al. Eur. Heart J.,* 1994, 15:1300–1331.
16. Ross R. *Nature,* 1993, 362:801–809.
17. Ross R. *N. Engl. J. Med.,* 1999, 340:115–126.
18. Stef G., Cziszar A., Lerea K. Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *Mol. Nutr. Food Res*., 2005, 377-95.
19. Thomas Wallerath, Goran Deckert, Thomas Ternes, Henrik Anderson. Resveratrol - a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase. Circulation, 2002, 106:1652.
20. Tosca L. Zern, Richard J. Wood, Christine Greene, Kristy L. West, Yanzhu Liu, Dimple Aggarwal. Grape Polyphenols Exert a Cardioprotective Effect in Pre- and Postmenopausal Women by Lowering Plasma Lipids and Reducing Oxidative Stress. The American Society for Nutritional Sciences. J. Nutr., 2005, 135:1911-1917.
21. Wood D. *et al*. 1. For the Joint European Committee, Second Task Force of European and other Societies. *Atherosclerosis,* 1998, 140:199–270.2. The World Health Organization. Atlas of Heart Disease and Stroke, 2005.

22. Zern T.L., Wood R.J. et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre-and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing, 2008.

ВЛИЯНИЕ ФЕНОВИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И. Мегреладзе, С.Орджоникидзе, Р. Лордкипанидзе, М.Горгошидзе, Д.Хухия

Р Е З Ю М Е

В лечении ИБС проблема коррекции дислипидемии является актуальной. В последнее время выявлено положительное влияние биологически активных веществ, входящих в экстракт красного винограда. на атерогенез. Целью работы являлось изучение влияния препарата Феновин, изготовленного из экстракта грузинского красного винограда «Саперави» на липидный спектр крови и показатели гемостаза у больных с ИБС. Под наблюдением находились 30 больных в возрасте 48 -75 лет, перенесших острый инфаркт миокарда за более 6-ти месяцев до включения в исследовании. 20 больных основной группы на фоне стандартного лечения получали препарат Феновин по 1-ой капсуле 2-раза в день, в течение 2 месяцев. 10 Больным контрольной группы проводили стандартное лечение без Феновина. Результаты исследования выявили достоверную положительную динамику показателей дислипидемии и гемостаза у больных, лечёных Феновином. Уровень ХС ЛНП снизился на 27.3%, триглицеридов - на 15%, нормализовался индекс атерогенности (<3) (P<0.05). В 2.5 раза снизилась концентрация фибриногена и нормолизовалась фибринолитическая активность крови. Результаты наблюдений дают основание рекомендовать препарат Феновин для коррекции дислипидемии и гиперкоагуляции крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***ишемическая болезнь сердца, атерогенез, дислипидемия, Феновина***

INFLUENCE OF FENOVIN ON LIPID RANGE OF PLASMA AND SOME INDICATORS OF A HEMOSTASIS DURING CORONARY HEART DISEASE

I. Megreladze, S. Ordzhonikidze, R. Lordkipanidze, M. Gorgoshidze, D. Hukhiya

SUMMARY

The problem of correction of dyslipidemia still remains to be actual. The purpose of this work was studying the influence of a substance Fenovin, prepared from the Georgian red Saperavi grapes on lipid range and some indicators of hemostasis. 30 patients 48 -75 years old, who had myocardial infarction more than 6 months ago, before the research were supervised. 20 patients received Fenovin - 1 capsule 2 times per day along with standard treatment, during 2 months. 10 patients of control group received the standard treatment.

Results of research showed the positive dynamics of indicators of dyslipidemia and hemostasis system in patients with Fenovin treatment. The LDL cholesterol level decreased by 27.3%, triglycerides - 15% ($P<0.05$), the atherogenesis index was normalized (<3). The concentration of fibrinogen decreased by 2.5, fibrinolytic activity of blood was normalized. The results of the given study give the basis for the recommendation of Fenovin for correction of dyslipidemia and blood hypercoagulation.

KEY WORDS: *coronary heart disease, atherogenesis, dyslipidemia, Fenovin*

დისლიპიდემიის, როგორც გიდ-ის განვითარების რისკ-ფაქტორის კორექცია, კვლავფენოვინის გავლენა სისხლის პლაზმის ლიპიდურ სპექტრსა და ჰემოსტაზის ზოგიერთ მაჩვენებელზე გიდ-ის დროს

ი. მეგრელაძე, ს. ორჯონიკიძე, რ. ლორთქიფანიძე, მ. გორგოშიძე, დ. ხუხია

რეზიუმე

დისლიპიდემიის, როგორც გიდ-ის განვითარების რისკ-ფაქტორის კორექცია, კვლავ რჩება აქტუალურ საკითხად. ბოლო 20 წლის განმავლობაში ყურადღებას იპყრობს ე.წ. "ფრანგული პარადოქსი", რომლის თანახმად, წითელი ღვინის შემადგენლობაში შემავალ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს ახასიათებთ მძლავრი ანტიოქსიდანტური მოქმედება და ანტიათერო-

სკლეროზული ეფექტი. შრომის მიზანს შეადგენდა, შეგვესწავლა ქართული ვაზის „საფერავის“ ექსტრაქტიდან დამზადებული პრეპარატ ფენოვინის გავლენა სისხლის ლიპიდურ სპექტრსა და ჰემოკოაგულაციის ზოგიერთ მაჩვენებელზე გიდ-ის დროს. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 30 გიდ-ით შეპყრობილი ავადმყოფი, რომელთაც კვლევამდე 6 თვით ადრე გადატანილი ჰქონდათ მიოკარდიუმის ინფარქტი. პირველი ჯგუფის 20 ავადმყოფი 2 თვის განმავლობაში იღებდა ფენოვინის კაფსულებს დღეში 2-ჯერ, სტანდარტული მკურნალობის ფონზე. საკოტროლო ჯგუფის ავადმყოფები იტარებდნენ სტანდარტულ მკურნალობას ფენოვინის გარეშე. კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ფენოვინის დადებითი გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე: შემცირდა დაბალი სიმკვრივის ლიპიდების და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაცია 27% და 15%, შესაბამისად. ნორმალიზაცია განიცადა ათეროგენობის ინდექსმა (<3) (P<0.05), აღინიშნა ფიბრინოგენის 2.5-ჯერ შემცირება და სისხლის ფიბრინოლიზური აქტიურობის ნორმალიზაცია. მიღებული შედეგების სარფუძველზე შესაძლებელია რეკომენდაცია გავუწიოთ პრეპარატ ფენოვინის გამოყენებას დისლიპიდემიისა და ჰიპერკოაგულაციის კორექციისთვის გიდის მქონე პაციენტებში.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> გულის იშემიური დაავადება, ათეროგენეზი, დისლიპიდემია, ფენოვინი

ANTIPLASMODIAL ACTIVITY OF POPULUS TREMULA GROWING IN GEORGIA

J. Kuchukhidze, M., Jokhadze, T.Murtazashvili,
N. Kipiani, V. Kipiani

Tbilisi State Medical University

Georgia is very rich botanically, with about 4400 species of vascular plants occurring in its 76,400 square kilometers. Of these, about 380 species, or 9%, are endemic to Georgia. Topographical and climatic conditions produce a mosaic of habitat types in Georgia. Genus *Populus* in the world is presented by 35 species [1]. Species of *Populus* studied till present, are distinguished with containment of polyphenol: phenolic acids, phenylpropanoids, flavonoids, flavons, chalcons, leikoantocyanidines, tannins [2].

On the basis of modern pharmacological investigations were attested the antioxidant, antiviral, fungicidal and anti-inflammatory activities of phenolic compounds contained in *Populus* species [3].

In spite of the global world program for the eradication of malaria, the countries of Asia, Africa and South America still are the active hotbeds of malaria, which cause the spreading of the disease all over the world. The international relations and process of migration help the disease to spread. Nowadays the imported malaria is the problem of many countries and the problem of Georgia too. During the last 5 years when hundreds of cases of malaria, caused by *Plasmodium falciparum* were fixed in Georgia, in the region near the Azerbaijan boundary, they paid much attention to the prophylactic and treatment of malaria. In many countries the treatment of malaria is complicated because in last years the existence of resistant Chloroquine and Mefloquine Plasmodiums was proved. A lot of substances were proposed for treatment of malaria, but very little of them had the action against the disease [4,5].

The object of the study of the present project is the research of antimalarial activity from Georgian flora.

MATERIAL AND METHODS

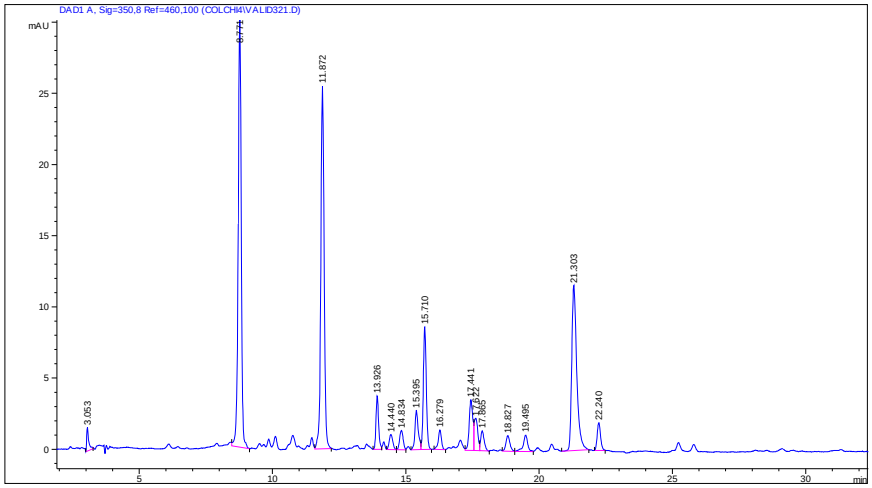
Plants materials. Buds of *Populus tremula* were collected in Georgia (Kojori) in april 2011 and identified by Dr. Tsiala Gviniashvili, a botanist from the Institute of Botany. Voucher specimens N 9594 were deposited in the Herbarium at the Department of Pharmacognosy and Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical University.

Preparation of extracts. Crude plant extracts were prepared by submitting 15-50g of air-dried powdered plant material to a sequential extraction procedure with 150-500 mL of *n*-hexane, dichloromethane (DCM), ethyl acetate (EtOAc), and methanol (MeOH) for 48 h, at room temperature. After filtration, the extracts were fully dried, under reduced pressure at 40-45 ºC, by using a rotatory evaporator, and then stored at low temperature (4ºC) until their use in antimalarial assays.

High-performance Liquid Chromatography (HPLC). Samples of the extracts (1 mg) were percolated through modified silica gel cartridges (Separsol SI C_{18}) and the solvent was evaporated. The dry residues were dissolved in 1 ml of mobile phase and filtered through a 0.45 µm filter before injection. An Agilent 1290 HPLC system (Agilent Technologies) operated by Windows NT based ChemStation software was used. The HPLC equipment was used with a diode array detector (DAD). System consisted of a binary pump, degasser and auto sampler. The column used was a ZORBAX Eclipse C18 : 4.6 mm×250 mm, 5 µm equipped with a ZORBAX Guard Cartridge. The mobile phase consisted of two solvents: Solvent A, water/formic acid (95:5; v/v) and Solvent B, acetonitrile. Phenolic compounds were eluted under the following conditions: 0.5 mL/min flow rate and the temperature was set at 25 °C, isocratic conditions from 0 to 3 minute with 0% B, gradient conditions from 0% to 5% B in 12 min, from 5% to 15% B in 18 min, from 15% to 25% B in 24 min, from 25% to 50% B in 30 min, followed by washing and reconditioning the column. The ultra-violet-visible spectra (scanning from 200 nm to 900nm) were recorded for all peaks (Fig.1). The identification of phenolic compounds were obtained out by using authentic standards and by comparing the retention times and ultra-violet-visible spectra while quantification was performed by external calibration with standards.

Figure 1

Typical HPLC-RP Chromatogram of polyphenols in ethyl acetate extract from P. tremula



Antiplasmodial activity. Cultivation of parasites. Continuous *in vitro* culture of asexual erytrocytic stages of moderately chloroquino-resictanse *Plasmodium falciparum* line from Colombia (FCB 1) was maintained at 37 ^{0} C and under an atmosphere of 5% CO_2, 5%O_2 and 90% N_2. The host cells were human red blood cells (A or O Rh+). The culture medium was constituted by RPMI supplemented by 32 mM $NaHCO_3$, 25mM HEPES, 1.67 g/l glucose, 30 mg/l antibiotics (streptomycin-penicillin) and 10% human pooled serum. Drug-sensitivity assays were carried out on 96-well micro-plates. The micro-plates were titrated with two-fold serial dilutions of each extract as well as the control. The strain was plated (in duplicate) using a synchronized culture at ring-stage parasites, with a parasitaemia between 0.6–0.8%. Each well received 10 µL of parasite-loaded erythrocytes, 5% haematocrit, and 90 µL of the different drug dilutions.

Drug solution. The compounds and extract (1 mg) were dissolved in 50 µl of dimethylsulfoxide (DMSO). 10 µl of this solution was diluted with 1ml medium to give a stock solution.

RESULTS.

By optimizing extraction, separation and measurement condition, we have achieved a reliable, reproductible and accurate methodology for quantitative determination of polyphenols from Populus buds. This methodology should meet the need for an implementation of quality control in Populus products.

Eight extracts from P.tremula were screened for their potential antimalarial properties against cloroquine-sensitive *P. falciparum* strain . The extracts were prepared by sequentially extracting the plant material with *n*-hexane, dichloromethane, ethyl acetate and methanol (see experimental section). The antimalarial activity of extracts was defined according to the IC50 values obtained. An extract showing an IC50 value ≤ 5 µg/ml was classified as highly active. Extracts with IC50 values ≥ 10 µg/ml and ≤ 50 µg/ml were considered moderately active and those with IC50 values > 50 µg/ml inactive.

The IC_{50} values of plants extracts shown in table 1 demonstrated that they possess an antimalarial activity.

Total phenolic content of different *P. tremula* fractions were solvent dependent. Aqueous fractions of *P. tremula* showed higher amounts of phenolics while their counterparts showed lower phenolic content. The content of total phenolics in aqueous fractions decreased in

the order of ethyl acetate (418±5.4 mg/g) > methanol (303±5.4 mg/g) > DMC (46.4±3.1 mg/g) > n-hexane (22.0±1.5 mg/g) fraction.

Table 1.

In vitro* antimalarial activity (IC50 values) of the plant extracts against *Plasmodium falciparum

Plant Species	**Extract** **IC_{50} (µg/ ml)**			
	***n*-hexane**	**DMC**	**EtOAc**	**MeOH**
Populus tremula (flower buds)	23.6 ± 3.6	22.1 ± 3.4	3.4 ± 0.9	5.2 ± 1.2
Populus tremula (leaf buds)	28.7 ± 3.9	27.1 ± 3.8	5.7 ± 1.4	6.8 ± 1.5

Plant extracts showed moderate to good antiparasitic effects. Promising antiplasmodial activity was found in the extracts from flower buds, 50% inhibitory concentration (IC50) 3.4 ± 0.9 µg/ml (ethyl acetate extract), 5.2 ± 1.2 µg/ml (methanol extract). Moderate activity (20–35 µg/ml) was found in DMC and n-hexane extract. Cytotoxicity study with P. tremula flower and leaf bud extracts showed good therapeutic indices. These results demonstrate that flower and leaf ethyl acetate and methanol extracts of P. tremula may serve as antimalarial agents even in their crude form. The isolation of compounds from P. tremula to be of special interest for further antimalarial studies.

REFERENCES

1. გაგნიძე რ, დავითაძე მ. ადგილობრივი ფლორა [საქართველოს მცენარეთა სამყარო]. "გამომცემლობა აჭარა", ბათუმი 2000. გვ. 196.
2. Dong-Joo Kwon and Young-Soo Bae Phenolic glucosides from bark of *Populus alba* × *glandulosa* (Salicaceae). Biochemical Systematics and Ecology. Volume 37, Issue 2, April 2009, Pages 130-132
3. Marcucci M. C. Propolis: chemical composition biological properties and therapeutical
4. activities. Apidologie 26, 83.1995
5. Keiser, J., Burri, C., Stich, A., 2001. New drugs for the treatment of human African
a. trypanosomiasis: research and development. Trends in Parasitology 17, 42–49.
6. WHO, 1998. Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO
7. Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series 881, I-VI, pp.
8. 1–114.

ANTIPLASMODIAL ACTIVITY OF POPULUS TREMULA GROWING IN GEORGIA

J. Kuchukhidze, M. Jokhadze, T. Murtazashvili, N. Kipiani, V. Kipiani

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

According to the WHO data up to 2 million people are at risk of malaria infection. Up to 3 million die by malaria every year. At the moment local case of malaria in Georgia are recorded in Kakheti and Lower Kartli.

An *in vitro* study of the polyphenols of a poplar *(Popouls tremula)* showed high activity and a perspective for more chemical and pharmacological study. The antimalarial effect of different fractions of a poplar species *(Popouls tremula)* widespread in Georgia, was in vitro studied on a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum.* The fractions were gathered by liquid-liquid extraction with solvents of different polarity. The polyphenol composition of these fractions was studied with HPLC. It was found that the object of the research has a strong antimalarial effect. The ethyl acetate and methanol extracts presented the highest effect, with there IC_{50}(μg/ml) being 3.4 ± 1.1 and 5.2 ± 1.3 respectively.

KEY WORDS: ***Populus tremula, antiplasmodial assay, polyphenols***

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОПЛАЗМОДИЕВОГО ЭФФЕКТА РАСПРОСТРАНЕННОГО НА ТЕРРИТОРИИ ГРУЗИИ ТОПОЛЯ (*POPULUS TREMULA*)

Дж. Кучухидзе, М. Джохадзе, Т. Муртазашвили, Н. Кипиани, В. Кипиани

РЕЗЮМЕ

По данным ВОЗ до 2-х миллиардов жителей Земли находятся под риском заражения малярией. Около 3-х миллионов людей ежегодно погибают от малярии. На данный момент, местные случаи инфицирования малярией зарегистрированы в Грузии в основном в Кахетии и Нижней Картли.

Предварительное фармакологическое изучение in vitro полифенолов распространенного в Грузии тополя (Popouls tremula), показало высокую активность и перспективу для химического и фармакологического изучения.

Изучено in vitro противомалярийное действие различных фракций представителя грузинской флоры – тополя (Popouls tremula) на хлорохин резистентный штамм *Plasmodium falciparum* . Фракции получены жидкость-жидкостной экстракцией растворителями различной полярности. Методом ВЭЖХ изучен состав полифенольных фракций. Установлено, что объект изучения обладает высоким противомалярийным действием. Выраженным действием обладают этилацетатные и метанольные экстракты, IC_{50}(μg/ml) которых составляет 3.4 ± 1.1 и 5.2 ± 1.3 соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***популус тремула, антиплазматический анализ, полифенолы***

საქართველოში გავრცელებული ვერხვის (პოპოულს ტრემულა) ანტიპლაზმოდიური მოქმედების შესწავლა

ჯ. კუჭუხიძე, მ. ჯოხაძე, თ. მურთაზაშვილი, ნ. ყიფიანი, ვ. ყიფიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, დედამიწის 2 მილიარდამდე ბინადარი მალარიით დაავადების რისკის ქვეშაა. მალარიით ყოველწლიურად ათეულობით მილიონი ადამიანი ავადდება და 3 მილიონამდე

იღუპება. საქართველოში, ამჟამად, მალარიას ადგილობრივი შემთხვევები გავრცელებულია ძირითადად კახეთსა და ქვემო ქართლში.

წინასწარმა in vitro ფარმაკოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენეს საქართველოში მოზარდი გვარი Populus-ის სახეობების პოლიფენოლების ღრმა ქიმიური და ფარმაკოლოგიური შესწავლის პერსპექტივა და აქტუალურობა.

წინამდებარე ნაშრომში შესწავლილია საქართველოს ფლორის მცენარის – ვერხვის **(Popouls tremula)** სხვადასხვა ფრაქციის in vitro ანტიმალარიული მოქმედება *Plasmodium falciparum* ქლოროქინ რეზისტენტულ შტამზე. ფრაქციები მიღებულია სითხე- სითხე ექსტრაქციით სხვადასხვა პოლარობის გამხსნელებით. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით შესწავლილია ფრაქციების პოლიფენოლური შენაერთის შემადგენლობა. დადგინდა, რომ საანალიზო ობიექტები ხასიათდებიან მაღალი ანტიპლაზმოდიური აქტივობით. გამოხატული ანტიმალარიული აქტივობა ახასიათებს ეთილაცეტატიან და მეთანოლიან ექსტრაქტებს, რომელთა IC_{50}(μg/ml) მერყეობს 3.4 ± 1.1 და 5.2 ± 1.3 ფარგლებში, შესაბამისად.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> პოპულოუს ტრემულა, ანტიპლაზმოდიური ანალიზი, პოლიფენოლები

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ЗЕЛЕНОГО ЧАЯ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН.

М. Сихарулидзе, М. Эсаиашвили, С. Скляренко

Лечебно-диагностический центр им. Н. Асанишвили

Поликлиника министерства внутренных дел

Грузинский Университет

Компания МАНА

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В настоящее время распространенность так называемых болезней цивилизации – болезней адаптации: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), существенно увеличивается во всех экономически развитых странах. Важной особенностью патогенеза всех перечисленных нозологий является нарушение липидного обмена – гиперлипидемия (ГЛП) [3].

Коррекция липидного обмена включает как немедикаментозные мероприятия, направленные на изменение образа жизни и отказ от вредных привычек, так и гиполипидемическую терапию.

Лечение пациентов без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но с несколькими или одним фактором риска их развития, начинают назначением немедикаментозных методов коррекции липидного обмена и если в течение 3 месяцев с их помощью не удается достигнуть целевых уровней липидного профиля, назначают медикаментозную терапию. Больные ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий, СД 2 типа, ожирением нуждаются в безотлагательном назначении гиполипидемической терапии [2].

Важным фактором ограничивающим применеие гиполипидемических средств (статины, фибраты, никотиновая кислота), являются их побочные эффекты: боли в животе, запоры, диарея, повышение уровня печеночных ферментов, миалгия, миопатия, рабдомиолиз, обострение желчно-каменной болезни, кожные аллергические реакции, приливы, чувство жара а также противопоказания к их назначению: тяжелые нарушения когнитивной функции, активные воспалительные и хронические заболевания печени,

случаяи индивидуальной непереносимости, тяжелые миопатии, желчнокаменная болезнь, нарушение функции почек, СД, подагра [2].

Становится очевидным актуальность использования безвредных фитотерапевтических препаратов с гиполипидемическим действием. С целью лечения гиперлипидемии нами был использован экстракт зеленого чая, стандартизированный по содержанию катехинов.

Экстракт был изучен и стандартизирован в лаборатории фенольных соединений Института Медицинской Биотехнологии (руководитель – доктор биологических наук, проф. Чхиквишвили И).

Основными биофлавоноидами зеленого чая, является сумма катехинов, которые являются сильными антиоксидантами. Особенно активным действием обладает эпигалокатехингаллате [1].

Катехины снижают образование свободных радикалов, восстанавливают активность ферментов антиоксидантой защиты, активируют окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, снижают уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, защишают ЛПНП от пероксидации, тем самым мешая их модификации и накоплению в кровеносных сосудах в виде атеросклеротических бляшек. Катехины обладают фитоэстрогенной активностью - связываясь с теми же рецепторами, что и эстрадиол, один из главных эстрогенов человека. Как все фитоэстрогены, уменьшают симптомы климактерического синдрома и риск остеопороза, в период менопаузы, благотворно влияют на кожу, стимулируя синтез коллагена и предотвращая образование морщин. Такой эффект объясняется сочетанным антиоксидантным и эстрогенным воздействием [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Согласно литературным данным прием катехинов зеленого чая в дозе 145 мг в день, с 8-ми до 24-ех недель, снижает уровень общего холестерина крови на 5,6 mg/dl, ЛПНП – на 5,30 mg/dl. [8]. Мета-анализ 14 рандомизированных контрольных исследований, в которые были включены 1136 пациентов, показал что употребление напитка или экстракта зеленого чая снижает уровень триглицеридов ТГ и ЛПНП, не влияя на уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10].

Двойное слепое рандомизированное исследование на 103 женщинах в постменопаузе, выявило значительное снижение уровеня ЛПНП и глюкозы под влиянием экстракта зеленого чая в течении 3-ех месяцев [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Изучение влияния камелфена – экстракта зеленого чая грузинского производства стандартизированного по 30%-му содержанию катехинов, на липидный обмен.

Материал и методы:

Под наблюдением находились 32 больных в возрасте 28- 65 лет, мужчин 24(75%), женщин 8(25%) с верифицированными диагнозами: МС - 5 больных, СД тип 2- 16 больных, алиментарное ожирение(АО) I-II ст - 5 больных, климактерический синдром (КС) - 6 больных (Табл.1).

Контрольную группу составили 10 больных в возрасте 35- 60 лет, мужчин 6 (60%), женщин 4(40%) с диагнозами: МС -2 больных, СД тип 2 -3 больных, АО II ст -1 больная, КС-4 больных (Табл. 2).

Таблица 1.

Основная группа

Диагноз	МС	СД	АО	КС
Женщины		**1**	**1**	**6**
Мужчины	**5**	**15**	**4**	
Всего 32 больных	**5**	**16**	**5**	**6**

Таблица 2.

Контрольная группа

Диагноз	МС	СД	АО	КС
Женщины		**1**	**1**	**4**
Мужчины	**2**	**2**		
Всего 10 больных	**2**	**3**	**1**	**4**

Клинико-лабораторные исследования включали общий осмотр больных, общий анализ крови, определение глюкозы крови до и через 2 часа после еды, коагулограмму, липидный профиль.

Определение клинических анализов проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Humalvzer 3500.

У наблюдаемых пациентов выявлен повышенный уровень ОХС (>5 ммоль/л), ТГ (> 1,77 ммоль/л), ЛПНП (> 3 ммоль/л), понижение уровня ЛПВП (< 1,1ммоль/л). В коагулограмме у большинства болных выявлено повышение концентрации фибриногена.

Наблюдаемые пациенты обоих групп получали комплексную терапию, соответствующую клиническому диагнозу. Для улучшения липидного спектра крови, больным основной группы проводилась гиполипидемическая терапия камелфеном в дозе 100 мг 3 раза в день в течении 2-ух месяцев. Через 2 месяца определяли общее состояние больных, липидный спектр крови.

Статистическая обработка данных производилась с использованием критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В первой группе под влиянием камелфена у 18-ти больных (56,2%) отмечалось снижение параметров липидного спектра (ОХС, ТГ, ЛПНП) до нормальных уровней (на 25,4%, 22,2% и 28% соответственно) (Табл.3).

Таблица 3.

Изменение параметров липидного спектра у 18- больных I группы

Показатель	Исходно	2 мес. терапии+камелфен	Уровень значимости
ОХС ммоль/л	6.13±0.79	4.99±0.49	$P_{1-2}<0.05$
ТГ ммоль/л	2.12±0.23	1.68±0.21	$P_{1-2}<0.05$
ЛПНП ммоль/л	3.84±0.5	2.83±0.31	$P_{1-2}<0.05$

Существенное снижения липидного спектра без достижения целевых уровней (13,4%, 11,2%, 15,7% соответственно) выявлено в 6-ти случаях (18, 75 % (Табл. 4) .

У 8- б-ых (25%) изменение показателей были минимальными (9,2%, 7.5% и 10,9% соответственно) (табл.6).

Положительная динамика в сторону повышения показаетелей ЛПВП на 7%-ов выявлена в 9-ти случаях (28%).

В контрольной группе на фоне стандартной терапии вышеотмеченные параметры были без изменений.

Особенно надо отметить уменьшение вегетативных симптомов - потливости, приливов у 7 из 10-ти женщин с КС, что связано с фитоэстрогенной активностью зеленого чая.

В период исследования не были выявлены случаи побочных эффектов или индивидуальной непереносимости.

Таблица 4.

Изменение параметров липидного спектра у 6- больных I группы

Показатель	Исходно	2 мес. Терапии+камелфен	Уровень значимости
ОХС ммоль/л	6.1±0.68	5.40±0.5	$P_{1-2}<0.05$
ТГ ммоль/л	2.05±0.22	1.82±0.24	$P_{1-2}<0.05$
ЛПНП ммоль/л	4.03±0.52	3.39±0.35	$P_{1-2}<0.05$

Таблица 5.

Изменение параметров липидного спектра у 8- больных I группы

Показатель	Исходно	2 мес. терапии+камелфен	Уровень значимости
ОХС ммоль/л	6.08±0.65	5.51±0.52	$P_{1-2}<0.05$
ТГ ммоль/л	2.08±0.25	1.92±0.22	$P_{1-2}<0.05$
ЛПНП ммоль/л	3.86±0.50	3.44±0.34	$P_{1-2}<0.05$

Таблица 6.

Изменение параметров липидного спектра у больных контрольной группы

Показатель	Исходно	2 мес. терапии+камелфен	Уровень значимости
ОХС ммоль/л	6.16±0.19	6.15±0.18	$P_{1-2}<0.05$
ТГ ммоль/л	2.09±0.11	2.07±0.10	$P_{1-2}<0.05$
ЛПНП ммоль/л	3.96±0.12	3.98±0.12	$P_{1-2}<0.05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Приведенные данные позволяют сделать определенные предварительные выводы об эффективности экстракта зеленого чая.

- Экстракт зеленого чая имеет положительн**ое** клиническое влияние на липидный обмен у больных с гиперлипидемией.
- Под влиянием фитоэстрогенной активностью экстракта зеленого чая происходит уменьшение вегетативных симптомов - потливости, приливов у женщин с климактерическим синдромом.
- Экстракт зеленого чая является безопасноым в применении, что позволяет его использование при долгосрочном лечении.

Для окончательных выводов о влиянии камелфена на липидный обмен у больных с гиперлипидемией, желательно продолжение дальнейших пострегистрационных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. ჩხიკვიშვილი. ფლავონოიდები, ბიოქიმია, კვება და ჯანმრთელობა. მონოგრაფია 2010 წელი
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2008 г.

3. Кухарчук В. В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания. Болезни сердца и сосудов №01 2010. стр.10-16
4. Basu A, Sanchez K, Levva MJ, Wu M, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. J. Am. Coll. Nutr.2010 Feb 29 (1) 31-40.
5. Erba D, Riso P, Bordoni A, Foti P, Biagi PL, Testolin G. Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidant status and plasma lipid profile in humans. J. Nutr. Biochem, 2005 Mar, 16. 144-9.
6. Hsu.CH, Tsai TH, Kao YH et al. Effect of green tea extract on obese women. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin Nutr.2008 Jun 27 (3) 363-70.
7. Inami S, Takano M, Yamamoto M, Murakami D, et al. Tea catechin consumption reduces circulating oxidized low-density lipoprotein. Int. Heart J. 2007, Nov 48. 725-32
8. Kim A, Chiu A, Barone MK, Avino D et al. Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol. A systematic review and meta-analysis. Am. Diet Assoc. 2011. Nov. 111. 1720-9
9. Wu AH, Spicer D, Stanczyk FZ et al. Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women. Cancer Prev. Res. 2012, mar 5(3) 393-402.
10. Zheng XX, Xu YL, Li SH et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults, a meta-analiysis of 14 randomized controlled trials. J. Pharmacol. 2006 Oct.1; 500 177-85

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ЗЕЛЕНОГО ЧАЯ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН.

М. Сихарулидзе, М. Эсаиашвили, С. Скляренко

Лечебно-диагностический центр им. Н. Асанишвили

Поликлиника министерства внутренных дел

Грузинский Университет

Компания МАНА

РЕЗЮМЕ

Современные гиполипидемические средства имеют довольно серьезные побочные эффекты и противопоказания, что ограничевает их долгосрочное применение. Особую группу представляют пациенты, нуждающиеся в профилактическом лечении. Очевидным является использование безвредных фитотерапевтических препаратов гиполипидемического действия. Был изучен экстракт зеленого чая грузинского производства- камелфен стандартизированный по содержанию катехинов 32 больных- с диагнозом: МС, СД тип 2, АО I-II ст, КС принимали камелфен в дозе 100 мг 3 раза в день в течении 2-х месяцев.

Выявлено снижение параметров липидного спектра (ОХС, ТГ, ЛПНП) до нормального уровня в 56,2%. (25,4%, 22,2% и 28% соответственно), Положительная динамика не достигая целевых уровней выявлена в 18, 75%, (13,4%, 11,2%, 15,7% соответственно). У 25% больных изменение показателей были минимальными (9,2%, 7.5% и 10,9% соответственно). Повышение показаетелей ЛПВП на 7%-ов выявлено в 28%.

У женщин с климактерическим синдромом отмечалось уменьшение - потливости, приливов, что связано с фитоэстрогенной активностью зеленого чая.

Исследования не выявили побочных эффектов и индивидуальной непереносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *гиперлипидемия (ГЛП), ОХ, ЛПНП, экстракт зеленого чая, ratехины, фитоэстрогенная активность.*

INFLUENCE OF STANDARTIZED GREEN TEA ON LIPID METABOLISM

M. Sikharulidze, M. Esaiashvili, S. Skliarenko

N. AsaniSvili Treatment-Profilactic center

Policlinic of Internal Affair

Georgian University of Georgia, Company MANA

SUMMARY

The side effects of medications for treating hyperlipidemia, limit their usage for a long period of time. It is obvious a relevance of use of harmless phototherapeutic preparations with hypolipidemic activity. The extract of green tea (Georgian production), standardized according to the content of catechins was studied in 32 patients 28-65 years old (24 men and 8 women), with the verified diagnoses: metabolic syndrome - 5, diabetes mellitus type 2 - 16, alimentary obesity of the I-II degree - 5, climacteric syndrome - 6.

All patients, received kamelfen -100 mg 3 times a day, during 2 months. After 2 months the Total cholesterol, Tg, LDL were normalized for 25,4%, 22,2% and 28% in 18 patients. Improvement of above mentioned data for 13,4%, 11,2%, 15,7% was noted in 6 patient.. In women with climacteric syndrome was noted reduction of vegetative symptoms .During research period were not revealed side effects or intolerance of medication.

KEY WORDS: ***hyperlipidemy, total cholesterol, low-density lipoproteins, green tea extract, catechines, phytoestrogenic action.***

მწვანე ჩაის სტანდარტიზირებული ექსტრაქტის გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე

მ. სიხარულიძე, მ. ესაიასვილი, ს. სკლიარენკო

ნ. ასანიშვილის სახელობის სამკურნალო-პროფილაქტიკური ცენტრი

შინაგან საქმეთა სამინისტროს პოლიკლინიკა

საქართველოს უნივერსიტეტი, კომპანია მანა

რეზიუმე

თანამედროვე ჰიპოლიპიდემიური საშუალებების გვერდითი მოვლენები და წინააღმდეგჩვენებები ზღუდავს მათ ხანგრძლივ გამოყენებას. ჰიპერლიპიდემიის არამედიკამენტოზური პროფილაქტიკის და მკურნალობის მიზნით მიმდინარეობს უსაფრთხო ჰიპოლიპიდემიური მოქმედების ფიტოთერაპიული საშუალებების

მოძიება. ლიპიდური ცვლის მოწესრიგების მიზნით გამოყენებულ იქნა კამელფენი – ქართული წარმოების მწვანე ჩაის ექსტრაქტი, სტანდარტიზირებული კატექინების შემცველობით,

კლინიკური დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 28-დან 65 წლამდე ასაკის 32 პაციენტი, მამაკაცი 24, ქალი 8, დიაგნოზებით: მეტაბოლური სინდრომი – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 –ალიმენტური სიმსუქნე I-II სტ –კლიმაქტერული სინდრომი. – პაციენტებს უტარდებოდათ კომპლექსური მკურნალობა. ლიპიდური ცვლის გაუმჯობესების მიზნით ეძლეოდათ კამელფენი 100 მგ 3-ჯერ დღეში. 2 თვის შემდეგ ფასდებოდა პაციენტების ზოგადი მდგომარეობა, ლიპიდური პროფილი. კამელფენით მკურნალობის ფონზე 18 პაციენტს აღენიშნა ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების (საერთო ქოლესტერინი, ტგ, დსლ) ნორმალიზაცია (25,4%, 22,2% და 28%-ით შესაბამისად). 6 პაციენტს - გაუმჯობესება 13,4%, 11,2%, 15,7% -ით, 8 პაციენტს - მინიმალური გაუმჯობესება 9,2%, 7.5% и 10,9% -ით შესაბამისად. კლიმაქტერული სინდრომის მქონე ქალებს აღენიშნათ ალების, ოფლიანობის შემცირება. კვლევის პროცესში არ დაფიქსირებულა გვერდითი მოვლენები და პრეპარატის ინდივიდუალური აუტანლობა.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> ჰიპერლიპიდემია, საერთო ქოლესტერინი, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, მწვანე ჩაის ექსტრაქტი, კატექინები, ფიტოესტროგენული აქტივობა.

ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF PONYPHENOLS OF THE BETULA MEGRELICA THE GEORGIAN ENDEMIC PLANT

L. Zardiashvili, M. Jokhadze, J. Kuchukhidze,

T. Murtazashvili, V. Mshvildadze

Tbilisi State Medical University,

Department of Pharmacognosy and Botany

Well-known as birch tree, the genus *Betula* of the family Betulaceae, has a wide distribution in the northern hemisphere from Canada to Japan. Five *Betula* species, namely *B. litwinowii* Doluch., *B. medwediewii* Regel, *B. pendula* Roth., *B. raddeana* Trautv. and *B. megrelica Sosn.* are naturally growing in eastern and northern Turkey, at high altitudes. Only *B. megrelica* is endemic to Georgie.

The Birch tree has a long history of medicinal use in different countries and cultures to cure skin diseases especially eczema, infections, inflammations, rheumatism and urinary disorders.

Diverse phytochemical investigations of Betula species have shown that they contain mainly phenolics, flavonoids, tannins, saponins, glycosides, sterols and terpene derivatives [3,11]. The therapeutic benefit of medicinal plants is often attributed to their antioxidant properties [9].

Phenolic compounds are natural products widely distributed in plants and currently consumed in large amounts in daily diet. Many nutritional studies indicated that these compounds had a good influence on human health [2, 4,12]. Phenolic acids, flavonoids and anthocyanins and their derivatives are known as good antioxidants [8]. The most advantageous effect of phenolic compounds in plants depend on ascorbic acid protection. In *in vitro* models they inhibit LDL oxidation. This effect is due to their radical scavenging and metal ions chelating capabilities. Additionally polyphenols are found as being beneficial against cancer and other civilization diseases. For this reason, knowledge about phenolic compounds in medicinal plants is necessary [1,2].

This present work covers the flavonoids chemistry as well as biological activities of the main components isolated from *Betula* megrelica Sosn. investigated by our group.

MATERIALS.

Leaves of *B. megrelica Sosn.* were collected in Georgia (Borjomi) in july 2009 and identified by Dr.Tsiala Gviniashvili, a botanist from the Institute of Botany. Voucher specimens

N 10236 were deposited in the Herbarium at the Department of Pharmacognosy and Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical University. 1,1-Diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH), Folin-Ciocalteu's reagent and Trolox were obtained from Sigma Aldrich. The instruments used were HPLC 1290 (Agilent Technologies).

Extraction, **purification and identification of active compounds.** A 500 g leaves of the dried *B. megrelica Sosn.* powder was mixed in methanol (2.5 L) and kept in the shaking incubator at 25 °C for 7 days and filtered in vacuum using Whatman filter paper and the filtrate thus obtained was concentrated by evaporation at room temperature. A portion (10.0 g) of the concentrated methanol extract was fractionated to afford n-hexane (HF) (958 mg), dichloromethane (DMF) (2.4g), ethyl acetate (ETF) (1.75 g), and aqueous (AQF) (5.15 g) soluble materials. After solvent fractionation, organic fractions and methanolic crude extract (MEEX) were evaluated for in vitro pharmacologic activities.

Total polyphenol contents. Total phenolic content of *B. megrelica Sosn.* was measured by employing the method described by Singleton, V.L. involving Folin-Ciocalteu reagent as an oxidizing agent and gallic acid as standard [7]. To 0.5 ml of extract mixed with 2.5 ml of Folin-Ciocalteu reagent (diluted 10 times with water) and 2.0 ml of sodium carbonate (7.5 % w/v) solution were added. After 20 minutes of incubation at room temperature the absorbance was measured at 760 nm using a UV-visible spectrophotometer. Total phenolic content was quantified by calibration curve obtained from measuring the known concentrations of gallic acid (0-100μg/ml). The phenol content of the sample was expressed as gram of GAE (gallic acid equivalent) / 100 g of the dried extract.

Free DPPH radical-scavenging activity on. DPPH scavenging potential of different *B. megrelica Sosn.* fractions was measured based on scavenging ability of stable 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radicals by *B. megrelica Sosn.* antioxidants. The method was employed to investigate the free radical scavenging activity (1). Freshly prepared 2mL DPPH (3×10^{-5} M in DMSO) solution was thoroughly mixed with 2mL of different *B. megrelica Sosn.* fractions. The reaction mixture was incubated for 1h at room temperature. Absorbance of the resultant mixture was recorded at 517nm using UV-VIS spectrophotometer. Results were expressed as percentage decrease with respect to control values. Me-ex, H-fr, Chlo-fr and Ethyl-fr samples were evaluated at final concentration of 90 μg/ml, and All tests were performed in triplicate.

Calculation of 50% Inhibition Concentration (IC50). The concentration of the extract (mg/mL) that was required to scavenge 50% of radicals was calculated by using the percent scavenging activities of five different extract concentrations. Percent scavenging activity was

calculated as [1- (A_1 –A_2)/Ac] x100. Where: A_1 is the absorbance measured with *B. megrelica Sosn.* fractions in the particular assay with a DPPH; A_2 is the absorbance measured with different *B. megrelica Sosn* fractions in the particular assay but without a DPPH; A_c is the absorbance of control with particular solvent (without *B. megrelica Sosn.* fractions).

Cell lines and culture medium. Hela (ephitheloid cervix carcinoma, human) cell lines were obtained from the American Type Culture Collection (Rockville, MD) .Hela cells were maintained in continuous culture in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) medium (Bio Whitthaker) grown at 37°C in humidified 5% CO_2 and 95% air atmosphere. Medium was supplemented with 10% heat-inactivated foetal bovine serum (Bio Whitthaker), 1% L-glutamine (200 mM)(Bio Whitthaker) and antibiotics: penicillin (100 UI/ml)-streptomicin (100 µg/ml) (Pen-strep ^{R}, Bio Whitthaker).

Cytotoxicity assay. 96-well tissue culture microplates (Micro Test –96 Falcon, Becton-Dickinson) were seeded with 100 µl medium containing x cells in suspension (x= 7000 cells/well for Hela). Twenty four hours incubation later, cells were treated with a dilution of different *B. megrelica Sosn.L* .fractions in culture medium. After 48 hours incubation at 37°C in presence of compounds, mitochondrial dehydrogenase activity in viable cells was measured by adding WST-1 (2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium) reagent and reading absorbance at 450 nm with a scanning multiwell spectrophotometer after one hour delay. The absorbance was directly correlated to the viable cell number. Experiments were performed in triplicate and the results were expressed as cell proliferation in comparison to control. Colchicine were used as the reference samples.

Statistical analysis: Three replicates of each sample were used for statistical analysis and the values are reported as mean ± SD.

RESULTS AND DISCUSSION.

The present study was undertaken to evaluate the polyphenols content and cytotoxicity activities of different organic soluble materials of the methanolic extract of *B. megrelica Sosn* The results are shown in tables 1. The amount of total phenol content was found to differ for different extracts and ranged from 45.76 mg to 310 mg of GAE/g of extract of *B. megrelica Sosn.* Among all fractions, the highest phenolic content was found in MEEX (310 mg of GAE/g of extract) followed by DMF (225.08 mg of GAE/g of extract). Significant amount of phenolics were also seen in ETF (111.52 mg of GAE/g of extract), HF (48.20 mg of GAE /g of extract) and AQF (44.25 mg of GAE /g of extract).

Table 1 show the results of the in-vitro cycotoxic testing after 48 hours of exposure to the samples and the positive control, Colchicine (CC). The LC_{50} values of MEEX, ETF, DMF, HF, AQF were found to be 4.15 ± 0.5, 2.18 ± 0.2, 3.34 ± 0.4, 7.32 ± 0.8 and 8.9 ± 0.8 (µg/ml), respectively (Table 1) as compared to 0.25 ± 0.01 µg/ml exhibited by CC. The MEEX and DMF showed strong cytotoxic activity while ETF, HF, AQF demonstrated significant cytotoxic activities.

The cytotoxic activities were increased with an increased content of total phenolics in organic fractions. Further, all fractions showed higher cytotoxic activities and positively correlated with total phenolic content.

Table 1.

The total phenolic content and cytotoxic activities of different fractions of *B. megrelica Sosn*

Sample	Total Phenolic Content (g of GAE/100 g of dried extract)	Cytotoxic activity (LC50 in µg/ml)
CC	-	0.25 ± 0.01
MEEX	35.2±2.6	4.15 ± 0.5
DMF	5.42± 1.2	3.34 ± 0.4
ETF	42.8±4.1	2.18 ± 0.2
HF	3.23±1.0	7.32 ± 0.8

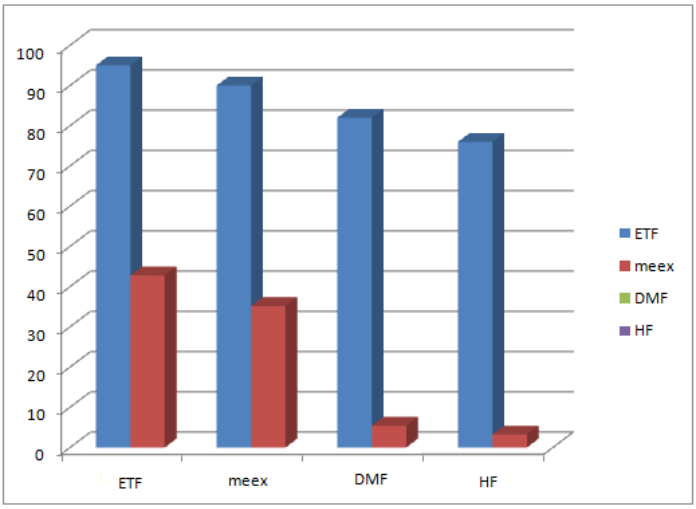
Total phenolic content of different *B. megrelica Sosn.* fractions were solvent dependent. The content of total phenolics in aqueous fractions decreased in the order of ethyl acetate (42.8±4.1 mg/g) > methanol (35.2±2.6 mg/g) > dichlormethane (5.42±1.2 mg/g) > n-hexane (3.23±1.0 mg/g) fractions. As different B. *megrelica Sosn.* fractions exhibited free radical-scavenging activities, there may be different kinds of total phenolic compounds (hydrophilic and hydrophobic) in different *B. megrelica Sosn.* fractions.

From the above results, it is evident that the methanolic crude extract and dichloromethane soluble fraction revealed strong cytotoxicity which also suggest the presence of secondary metabolites in these extractives. The plant could be subjected for extensive

chromatographic separation and purification processes to isolate bioactive compounds for the discovery of novel therapeutic agents.

Figure 1.

In vitro DPPH free radical scavenging activity of *B. megrelica* fractions



The methanol extract showed significant activities in antioxidant assay fraction (IC50 0.40 ± 0.02 mg/ml) (92%) s and contained a high level of total phenolic content. The highest DPPH radical scavenging effect was detected in organic ethyl acetate fraction (IC50 0.32 ± 0.02 mg/ml) (92%) followed by dichlormethane and n-hexane fractions (IC50 0.52± 0.02 mg/ml (80%) and 0.59± 0.02 mg/ml (76%) respectively (Figure 1). Those activities were higher than that of trolox (IC50 0.3± 0.03 mg/ml). Also, DPPH radical scavenging activities were increased with an increased content of total phenolics in organic fractions.

B. megrelica Sosn. could be subjected for extensive chromatographic separation and purification processes to isolate bioactive compounds for the discovery of novel therapeutic agents.

REFERENCES

1. *Brand-Williams W. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. Food Science Technology (London) 28: 25–30.*
2. Czeczot H., Biological activities of flavonoids – a review. Pol. J. Food Nutr. Sci., 2000, 9/50, 4, 3-13.
3. Gattuso G., Barreca D., Garguilli C., Leuzzi U., Coristi C., Flavonoid composition of citrus juice, Molecules 12 (2007) 1641–1673.

4. Harborne J.B, Williams C.A., Advances in flavonoid research since 1992. Phytochem., 2000, 55, 481-504.
5. Kelebek H., Canbas A., Selli S. Determination of phenolic composition and antioxidant capacity of blood orange juices obtained from cvs. Moro and Sanguinello (Citrus sinensis (L.) Osbeck) grown in Turkey, Food Chem. 107 (2008) 1710–1716.
6. Merken H.M., Beecher G.R. Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: a review, J. Agric. Food Chem. 48 (2000) 576–599.
7. Singleton, V.L., Orthofer, R., Lamuela-Raventos, R.M., 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin- Ciocalteau reagent. Methods of Enzymology 299, 152–178.
8. Si CL, Kim JK, Bae YS, Li SM. Phenolic Compounds in the Leaves of Populus ussuriensis and their Antioxidant Activities. Planta Med. 2009
9. Scalbert et al. 2005. Dietary polyphenols and the prevention of Diseases. Food Sci Nutr . 45(4): 287- 306.
10. Tamas M., Pop C., Pop A. 2008. The analysis of flavonoids from indigenous species of Betulaceae. Farmacia (Bucharest, Romania), 56(5): 556-562.
11. Vedernikov D., Galashkina N., Roshchin V.. 2007. Esters of *Betula pendula* (Betulaceae) buds. Rastitel'nye Resursy, 43(3): 84-92.
12. XinFeng Zhang and all. Anti-inflammatory activity of flavonoids from Populus davidiana. Archives of Pharmacal Research Volume 29, Number 12, 2006

ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF PONYPHENOLS OF THE BETULA MEGRELICA THE GEORGIAN ENDEMIC PLANT

L. Zardiashvili, M. Jokhadze, J. Kuchukhidze,
T. Murtazashvili, V. Mshvildadze
Tbilisi State Medical University,
Department of Pharmacognosy and Botany

SUMMARY

The genus Betula contains about 65 species. There are 5 species of Betula in Georgia, of which *Betula megrelica* is an endemic. The pharmacological study showed the choleretic, diuretic, antibacterial, antifungal, antioxidant and anti-inflammatory effects of Betula. Species of the genus Betula that grow in Georgia are not sufficiently studied from the point of view of

Pharmacognosy. The authors have carried out the fractionation of polyphenols of a Georgian endemic – Megrelian Birch (Betula megrelica fam. Betulaceae), using solvents of different polarity by liquid-liquid extraction. The cytotoxic and antioxidant effects of the methanol extract and the organic fractions were studied *in vitro* with the DPPH and WST-1 reagent respectively. Methanol (LC50 4.5 ± 0.5 µg / ml) and ethyl acetate (LC50 2.18 ± 0.2 µg / ml) extracts have a high cytotoxic activity. Their antioxidant activity is (IC50 0.40 ± 0.02 mg / ml) and (IC50 0.32 ± 0.02 mg / ml), respectively. This is due to a high content of polyphenolic compounds.

KEY WORDS: ***Betula megrelica, antioxidant assay, polyphenols***

АНТИОКСИДАНТНАЯ И ЦИТОТОКСИЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИФЕНОЛОВ ЭНЕДЕМНОГО РАСТЕНИЯ ГРУЗИИ БЕРЕЗЫ МЕГРЕЛЬСКОЙ (BETULA MEGRELICA)

Л. Зардиашвили, М. Джохадзе, Дж. Кучухидзе,

Т. Муртазашвили, В. Мшвилдадзе

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

Департамент Фармакогнозии и Ботаники

РЕЗЮМЕ

Род Betula (береза) содержит примерно 65 видов. В Грузии произрастает 5 видов березы, из которых *Betula megrelica* является эндемиком. Фармакологическими исследованиями установлено желчегонное, мочегонное, антибактериальное, фунгицидное, антиоксидантное и противовоспалительное действие представителей рода *Betula*. Виды рода *Betula* произрастающие в Грузии не были достаточно изучены с точки зрения фармакогнозии. Исследованиями установлена значительная фармакологическая роль полифенолов при лечении сердечнососудистых заболеваний и злокачественных опухолей. Было проведено фракционирование полифенолов грузинского эндемика – Березы мегрельской (Betula megrelica сем Betulaceae), растворителями различной полярности с помощью жидкость-жидкостной экстракции. Изучено in vitro антиоксидантное и цитотоксическое действие метанольного экстракта и органических фракций с помощью реактивов DPPH и WST-1 соответственно. Высокой цитотоксической активностью обладают метанольный (LC50 4.5± 0.5 µg/ml) и этилацетатный (LC50 2.18 ± 0.2 µg/ml) экстракты. Их антиоксидантная активность

составляет (IC50 0.40 ± 0.02 mg/ml) и (IC50 0.32±0.02 mg/ml) соответственно. Это объясняется высоким содержанием в ним полифенольных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***Betula megrelica, антиоксидснтный анализ, полифенолы***

საქართველოს ენედემური მცენარის BETULA MEGRELICA -ს პოლიფენოლების ანტიოქსიდანტური და ციტოტოქსიკური აქტივობა

ლ.ზარდიაშვილი, მ.ჯოხაძე, ჯ.კუჭუხიძე,
თ.მურთაზაშვილი, ვ.მშვილდაძე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
ფარმაკოგნოზიის და ბოტანიკის დეპარტამენტი

რეზიუმე

გვარი Betula (არყი) მოიცავს დაახლოებით 65 სახეობას. საქართველოში არყის 5 სახეობა იზრდება, რომელთა შორის B. megrelica Sosn. საქართველოს ენდემია. ფარმაკოლოგიური კვლევებით დამტკიცებულია გვარი Betula-ს ზოგიერთი სახეობის ნაღვლმდენი, შარდმდენი, ანტიბაქტერიული, ფუნგიციდური, ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. მეცნიერულმა კვლევებმა აჩვენა, პოლიფენოლების მნიშვნელოვანი ფარმაკოლოგიური როლი გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიების და ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობაში.

ჩატარებულია საქართველოს ენედემური მცენარის – მეგრული არყის (Betula megrelica ოჯ. Betulaceae) პოლიფენოლური შენაერთების ექსტრაქციული ფრაქციონირება სხვადასხვა პოლარობის ორგანული გამხსნელებით, სითხე-სითხე ექსტრაქციის მეთოდით. შესწავლილია მეთანოლიანი ექსტრაქტისა და ორგანული ფრაქციების in vitro ანტიოქსიდანტური და ციტოტოქსიკური აქტივობები DPPH და WST-1 რეაქტივებით. მაღალი ციტოტოქსიკური აქტივობით ხასიათდება მეთანოლიანი ექსტრაქტი (LC50 4.5± 0.5 µg/ml) და ეთილაცეტატიანი ფრაქცია (LC50 2.18 ± 0.2 µg/ml). მათი ანტიოქსიდანტური აქტივობა შეადგენს (IC50 0.40 ± 0.02 mg/ml) და (IC50 0.32±0.02 mg/ml), შესაბამისად. აღნიშნული აიხსნება მათში პოლიფენოლური შენაერთების მაღალი შემცველობით.

საკვანძო სიტყვები: ***Betula megrelica, ანტიოქსიდანტური ანალიზი, პოლიფენოლები, polyphenols***

ЖЕНЩИНЫ СТРАДАЮТ ОТ БОЛИ СИЛЬНЕЕ И ЧАЩЕ ЧЕМ МУЖЧИНЫ

В.К.Решетняк, Л.Н.Скуратовская

ФБГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Москва, Россия

(Обзорная статья)

До настоящего времени, к сожалению, широко распространено мнение, что женщины в силу своих биологических особенностей и функцией деторождения способны легче переносить боль, чем мужчины. Такого мнения придерживаются даже некоторые исследователи [5]. Это ошибочное мнение некоторых исследователей объясняется тем, что различия в болевых порогах в отличие от толерантности (переносимости боли) порой трудно выявить при некоторых экспериментальных условиях. Большое значение имеет тип ноцицептивных стимулов. [62,53]. Кроме того, на пороги восприятия боли может влиять уровень артериального давления. Показано, что у гипертоников пороги боли и толерантность к боли повышены [41,33]. У женщин на восприятие боли влияют также менструальная фаза [48,87,96] и репродуктивный статус, уровень содержания в плазме стероидных гормонов, и тип ткани в которой расположены ноцицепторы [19,42,43,34,35] Восприятие боли может изменяться при принятии контрацептивных препаратов [86]. Значение имеет также половая принадлежность экспериментатора и испытуемого при проведении исследований по интенсивности болевых ощущений в лабораторных условиях. Достаточно давно было установлено, что мужчины склонны преуменьшать интенсивность восприятия боли, т.е. повышать пороги боли, при нанесении ноцицептивных раздражений, если экспериментатором является женщина [66]. По данным некоторых исследователей, если экспериментатор является представителем противоположного пола, то не только мужчины, но и женщины стараются терпеть максимальную боль, т.е. завышают свои показатели толерантности боли [55].

Было высказано предположение, что эти эффекты могут быть вызваны двумя причинами. 1. Психофизиологическими. 2. Биологическими – реакция вегетативной нервной системы на представителя противоположного пола. Для выяснения природы этих различий было проведено специальное исследование, в котором оценивались как субъективные отчеты испытуемых, так и объективные показатели интенсивности боли. Эти исследования показали, что добровольцы мужского пола действительно

преуменьшали свою оценку интенсивности боли, в том случае если эксперименты проводились особой женского пола. В противоположность данным полученным в вышеупомянутом исследовании [55], женщины добровольцы не меняли свои оценки интенсивности боли в зависимости от половой принадлежности экспериментатора.

Изменения активности вегетативной нервной системы под влиянием боли, оцениваемые по частоте сердечных сокращений и электропроводности кожи, не зависели от половой принадлежности экспериментатора. На основании этих исследований авторы пришли к заключению, что преуменьшение субъективной оценки боли мужчины осуществляют в присутствии женщины по психофизиологическим причинам [3]. Несмотря на вышеупомянутые трудности при измерении болевых порогов, в настоящее время можно считать доказанным, что женщины имеют более низкие болевые пороги, а также более низкую толерантность к боли по сравнению с мужчинами, о чем свидетельствует целый ряд научных исследований [82,90,30, 32,86,116,89,25,99,8,73,84].

Толерантность к боли у мужчин выше, чем у женщин при нанесении любых видов болевых стимулов: боль при сильном давлении [82], боль от давления очень холодным стержнем [89], боль при нагревании [116], боль при электрораздражении [88,90].

При измерении болевых порогов ведущая роль принадлежит физиологическим особенностям организма, а при определении толерантности основную роль играют психологические факторы [117]. Следовательно, по мнению этого исследователя, основную роль в меньшей способности женщин переносить боль играют не физиологические, а психологические факторы. Такого же мнения придерживается и другой исследователь [16]. Подтверждением такого мнения является тот факт, что некоторые исследователи не выявили различий между болевыми порогами у мужчин и женщин, но установили более высокую толерантность к боли у мужчин [88,89]

Окончательно причины, лежащие в основе таких половых различий восприятия боли, еще не выяснены. Некоторые авторы полагают, что это происходит потому, что мужчины менее склоны жаловаться на боль в результате воспитания, культурных, социальных и религиозных особенностей [82]. Другие авторы считают, что половые различия в восприятии боли обусловлены функциональными особенностями нервной системы мужчин и женщин [30]. Такое мнение подтверждается результатами ряда исследований. Так при измерении интенсивности боли объективными методами было установлено, что при нанесении болевых раздражений, сила которых равна толерантности боли, у женщин отмечается более выраженное расширение зрачка по сравнению с

мужчинами [28]. С помощью позитронной эмиссионной томографии показано, что при нанесении болевых раздражителей у женщин отмечается значительно большая активация контралатеральной префронтальной коры, островка (insula) и таламуса – структур отвечающих за восприятие боли [83]. Девочки чаще жалуются на боль при внутривенных иньекциях чем мальчики [46]. Даже у новорожденных девочек мимические реакции, возникающие на болевые раздражения, при проведении различных необходимых медицинских процедур, выражены сильнее, чем у мальчиков [47].

Экспериментальные исследования на животных также свидетельствуют, что половые различия в восприятии боли обусловлены функциональными особенностями нервной системы. В частности, установлено, что плотность глютаматных AMPA рецепторов (участвующих в активации ноцицептивных нейронов) в дорзальных рогах спинного мозга у самок мышей значительно больше, чем у самцов [67]. Иными словами у самок вероятность возникновения боли и ее интенсивность выше, чем у самцов. В тоже время в экспериментах на крысах было установлено, что у самцов возникает более выраженная эндогенная аналгезия по сравнению с самками при моделировании темпоромандибулярного болевого синдрома в ростральной области trigeminal subnucleus caudalis [6].

Несомненную биологическую роль в различном восприятии боли у мужчин и женщин играют половые гормоны. Большое количество исследований свидетельствует, что половые гормоны играют существенную роль в восприятии, как экспериментальной, так и клинической боли [1,2,20,21,97]. Однако, до настоящего времени остается недостаточно понятным на каких уровнях нервной системы и каким образом происходит взаимодействие между половыми гормонами и системой отвечающей за восприятие боли и обезболивания. Ключевая роль в регуляции восприятия боли среди половых гормонов отводится эстрогенам [31,21].

Так, например, на крысах было показано, что в период предшествующий течке в синаптосомах полученных из ткани коры головного мозга отмечается значительное увеличение транспорта глютамата по сравнению с самцами и самками находящимися в других периодах эстрогенного цикла [74]. Иными словами возможность активации ноцицептивных нейронов коры головного мозга увеличивается у самок в период предшествующий течке по сравнению с самцами и самками, находящимися в период сниженной эстрогенной активности. В других экспериментах на крысах также было показано, что в период предшествующий течке (когда уровень эстрогенов наибольший)

поведенческие и рефлекторные реакции на висцеральную боль [79] и боль, вызванную термическим раздражением [10], увеличены. Результаты, полученные в экспериментах на животных, хорошо согласуются с исследованиями на людях. Так в исследовании, в котором здоровым женщинам вводили большие дозы эстрадиола, было установлено, что этот половой гормон усиливает восприятие тепловых болевых раздражений [80].

В экспериментах на крысах обнаружено, что у самок во время беременности и родов болевые пороги повышаются и уровень динорфина в спинном мозге также возрастает [44,71,72]. В другой экспериментальной работе обнаружено, что при моделировании хронического воспаления уровень содержания динорфина в спинном мозге у самок выше, чем у самцов. Эти данные аналогичны данным полученным в исследованиях на людях. Показано, что у женщин динорфин действующий на к-рецепторы вызывает большую аналгезию чем у мужчин [39,40]. Этот феномен обусловлен влиянием половых стероидных гормонов (прогестерона и эстрогена) на синтез динорфина [10].

В экспериментах на крысах было показано, что боль, возникающая при внутримышечном введении глютамата обусловлена возбуждением NMDA рецепторов и, соответственно, активацией мышечных ноцицепторов. В этой же работе установлено, что активация периферических мышечных ноцицепторов более выражена у самок по сравнению с самцами [27]. В дальнейших исследованиях эти же авторы показали, что отмеченные ими гендерные различия обусловлены тем обстоятельством, что эстрогены увеличивают экспрессию NMDA рецепторов у самок крыс [26].

Эстрогены взаимодействуют с другими половыми гормонами и болевая чувствительность может существенно зависеть от этого сложного гормонального взаимодействия [61].

В лабораторных условиях было показано, что введение здоровым молодым добровольцам одинаковой дозы возбуждающей аминокислоты глютамата в жевательную мышцу вызывало значительно более выраженную боль у женщин, чем у мужчин [13]. В дальнейших исследованиях эти же авторы установили, что боль вызываемая введением в жевательную мышцу глютамата значительно (на 41%) подавляется у мужчин при введении антагониста NMDA рецепторов кетамина (10 ммоль/л) и не влияет на интенсивность боли у женщин [37]. Для снижения боли у женщин требуется в два раза большая доза кетамина [38].

Все вышеприведенные данные на наш взгляд убедительно свидетельствуют о том, что более выраженное восприятие боли женщинами, по сравнению с мужчинами объясняется не только психологическими, но и биологическими гендерными различиями.

Подтверждением значимости роли половых гормонов в различном восприятии боли женщинами и мужчинами является тот факт, что это различие становится менее выраженным у женщин в период менопаузы [63].

Как уже было сказано выше, на восприятие боли влияют не только биологические, но и культурные, социальные и религиозные различия. Так, например, в лабораторных исследованиях достаточно давно было установлено, что у Британских протестантов и у жителей США Ирландского происхождения болевые пороги выше, а эмоциональные проявления при восприятии боли менее выразительны по сравнению с Итальянцами и Евреями живущими в США [100,109]. Жители Непала имеют более высокие болевые пороги по сравнению с Европейцами. При этом следует подчеркнуть, что чувствительность к слабым, не болевым раздражителям была одинакова у обеих обследованных групп [17]. Тот факт, что Европейцы сильнее воспринимают боль по сравнению с народами Азии, было показано и в других исследованиях [52]. Этот автор установил, что мужчины Евро-Американцы более открыто выражают отрицательные эмоции в ответ на болевые раздражения по сравнению с Японцами. Аналогичные различия в восприятии боли установлены также между Евро-Американцами и жителями Индии [78].

Следует подчеркнуть, что во всех вышеупомянутых исследованиях различия между представителями разных народов были характерны как для мужчин, так и для женщин. И во всех этих сравнительных исследованиях было установлено, что женщины более чувствительны к боли по сравнению с мужчинами.

Помимо исследований, проведенных в лабораторных условиях, существует целый ряд работ доказывающих, что в клинических условиях женщины также страдают от боли сильнее, чем мужчины. Имеются данные о гендерных различиях в восприятии постоперационной боли. Женщины и девочки чаще жалуются на боль в первые дни после различных хирургических операций, чем мальчики и мужчины [92,85,29,8] Как это ни парадоксально, для обезболивания в постоперационном периоде мужчинам требуются большие дозы опиоидных аналгетиков чем женщинам. Этот феномен доказан целым рядом клинических исследований [12,23,108,98]. Этот факт отчасти, вероятно, можно объяснить тем обстоятельством, что, как уже отмечалось выше, у женщин динорфин

действующий на к-рецепторы вызывает большую аналгезию чем у мужчин [39,40]. Этот феномен обусловлен влиянием половых стероидных гормонов (прогестерона и эстрогена) на синтез динорфина [10].

Обнаружены также гендерные различия между эффектами различных препаратов для общей анестезии [36,77, 75].

Физиологические и патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих гендерных различий пока еще недостаточно ясны, однако эти особенности действия анестетиков и опиатов необходимо учитывать при обезболивании у мужчин и женщин. Кроме того необходимо учитывать не только гендерные, но и психосоциальные особенности различных народов. Клинические исследования, проведенные на Кавказцах, Китайцах и Непальцах показали, что для обезболивания после абдоминальных хирургических вмешательств представителям азиатской культуры как мужчинам, так и женщинам, требуются дозы аналгетиков на 24% ниже, чем европейцам [54]. В другом клиническом исследовании, в котором проводилась холецистэктомия у Кавказцев, Китайцев, Японцев, Филипинцев и Гавайцев было установлено, что для постоперационного обезболивания требуются большие дозы аналгетиков для Кавказцев и Гавайцев по сравнению с другими группами пациентов (102).

Достаточно давно целым рядом авторов установлено, что при хирургической операции удаления зубов женщины воспринимают боль сильнее, чем мужчины [104,69,24,94,7]. Обнаружена также интересная особенность. Несмотря на то, что мужчины воспринимают боль легче, продолжительность слабых болевых ощущений после стоматологических операций у них длительнее, чем у женщин [76]. Это вероятно, также можно объяснить некоторыми различиями в активации антиноцицептивной системы.

Зубная боль при пульпитах и перикоронитах женщинами также ощущается сильнее, чем мужчинами [93]. Однако статистически достоверных различий в частоте возникновения зубной боли у мужчин и женщин не выявлено. Выявлена лишь тенденция более частого возникновения зубной боли у женщин [111].

Вместе с тем многочисленные эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют, что женщины чаще и сильнее, чем мужчины страдают целым рядом острых и хронических болевых синдромов и чаще предъявляют жалобы на острую и хроническую боль [22,63,101,9,64,114]. Девочки и девушки, страдающие различными

хроническими болевыми синдромами также чаще жалуются на боль чем мальчики и юноши [112,65,58,60].

Знание и учет гендерных, психосоциальных и национальных различий имеет важное значение в клинической практике, помогая установить точный диагноз и подобрать наиболее эффективные дозы обезболивающих препаратов при лечении хронических болевых синдромов [18]. Сравнительное исследование, проведенное у женщин и мужчин, страдающих хронической болью в нижней части спины показали, что жители США применяют больше обезболивающих лекарств, сильнее жалуются на болевые ощущения и у них больше выражено нарушение поведенческой активности по сравнению с пациентами из Новой Зеландии [14]. Аналогичные различия при данном болевом синдроме установлены между жителями США и Японии [11].

Общими особенностями для женщин независимо от их национальной принадлежности, культуры и религии является то, что они с большими усилиями выстраивают стратегию психологического преодоления боли, чем мужчины, эмоциональнее переживают болевые ощущения и нуждаются в большей социальной и психологической помощи, чем мужчины [105]. Женщины хуже, чем мужчины переносят клиническую боль [57]. Кроме того при некоторых болевых синдромах, например при мышечно-скелетной боли в нижней части спины у женщин количество болевых точек значительно больше чем у мужчин [56] и чаще чем у мужчин этот вид боли сочетается с другими болевыми синдромами, например с болью в шее [51].

Женщины хуже адаптируются, как к острой, так и хронической боли. Боль вызывает у них большую тревогу и раздражительность, чем у мужчин [110].

Анализ результатов многочисленных исследований свидетельствует о тесной взаимосвязи хронической боли и депрессии [4]. При этом убедительно доказано, что хроническая боль у женщин чаще, чем у мужчин вызывает депрессию [91,95,106,107].

Наряду с депрессией у женщин чаще, чем у мужчин возникают нарушения сна, [115], что, в свою очередь, еще больше усиливает депрессию, а депрессия является не только существенным предиктором развития хронической боли [5], но и значительно увеличивает риск совершения суицидальных попыток у пожилых пациентов [103]. Большое значение для лечения хронических болевых синдромов имеют методы психологического воздействия на пациентов. **А**нализ 23 клинических исследований, в которых использовались различные методы психологического воздействия на больных фибромиалгией, показал высокую эффективность этих методов на снижение

интенсивности боли, уменьшение уровня депрессии и нормализации ночного сна [45]. Однако женщины, к сожалению, труднее, чем мужчины поддаются методам психологического лечения хронической боли [59].

Не только взрослые женщины, но и девочки хуже, чем мальчики поддаются немедикаментозному лечению болевых синдромов [49,50].

Эти гендерные особенности восприятия боли, проявляющиеся еще в детском возрасте, играют важную роль в дальнейшей жизни женщин. Большое значение в восприятии боли имеет так называемая болевая память. Эта память формируется у человека с детства. И в зависимости от первоначального уровня негативных эмоций, возникших в ответ на болевое раздражение, от уровня страха и тревоги формируются особенности болевой памяти. Так в лабораторных условиях было установлено, что у детей в возрасте 8 – 12 лет при холодовом болевом раздражении возникает различная эмоциональная реакция в ответ на это воздействие. При повторном исследовании, проведенном через месяц, у детей с первоначально выраженными негативными воспоминаниями о первой процедуре, восприятие боли было сильнее прежнего, а у детей, спокойно воспринявших первое болевое раздражение, повторное раздражение не вызывало усиление болевого восприятия [81]. В клинических исследованиях установлено, что в зависимости от психологических особенностей и уровня эмоционального восприятия абдоминальной боли функционального генеза в детском возрасте, эти боли, не имеющие органической причины, чаще или реже возникают в подростковом возрасте и у взрослых людей [113]. Можно полагать, что частота наличия таких болей у девочек в результате выраженной болевой памяти является предиктором более частых функциональных абдоминальных болей у женщин, чем у мужчин [70]. Вероятно, этим обстоятельством частично можно объяснить, почему у девочек болевые синдромы приобретают хроническую форму чаще, чем у мальчиков и для их лечения требуется применять больше медикаментозных и немедикаментозных средств лечения. И, вероятно, поэтому частота возникновения рецидива болевого синдрома у женщин тоже больше чем у мужчин [110].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aloisi A.M. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. // Clin J. Pain. – 2003. – Vol.19. – P. 168 – 174.

2. Aloisi A.M., Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. // Horm. Behav. – 2006. – Vol.50. – P. 1 – 7.
3. Aslaksen P. M., Myrbakk I. N., Hoifodt R.S., Flaten M.A. The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. // Pain. – 2007. – Vol. – 129. – P. 260 - 268.
4. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature rewiew. // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2433 – 2445.
5. Bendelow G. Pain perceptions, emotions and gender. // Sociol. Health III. – 1999. – Vol. 15. – P. 273 - 294.
6. Bereiter D.A., Shen S., Benetti A.P. Sex differences in amino acid release from rostral trigeminal subnucleus caudalis after acute injury to the TMJ region. // Pain. – 2002. – Vol. 98. – P. 89 – 99.
7. Berge T.I., Boe O.E. Predictor evaluation of post-operative morbility after surgical removal of mandibular third molars. // Acta Odontol. Scand. – 1994. – 52. - P. 162-169.
8. Berkley K.J. Sex differences in pain. // Behav. Brain Sci. – 1997. – 20. - P. 317-380.
9. Berkley K.J., Holdcroft A. Sex and gender differences in pain. In Wall P.D., Melzack R., editors. Textbook of pain. 4th ed. London: Churchill Livingstone. - 1999. – P. 951 – 965.
10. Bradshaw H., Miller J., Ling Q., Malsnee K., Ruda M.A. Sex differences and phases of the estrous cycle alter the response of spinal cord dynorphin neurons to peripheral inflammation and hyperalgesia. // Pain. – 2000. – Vol. 85. – P. 93 -99.
11. Brena S.F., Sanders S.H., Motoyama H. American and Japanese chronic low back pain patients: cross-cultural similarities and differences. // Clin. J. Pain. – 1990. – Vol.6. – P. 118 – 124.
12. Burns J.W., Hodsman N.B., McLinctock T.T., Gillies G.W. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia: a reassement using patient-controlled analgesia.// Anesthesia. – 1989. – Vol.44(1). – P. 2 – 6.
13. Cairns B.E., Wang K., Hu J.W., Sessle B.J., Arend-Nielsen L., Svenson P. The effect of glutamate-evoked masseter muscle pain on the human jaw-stretch reflex differs in man and women. // J. Orofac. Pain. – 2003. – Vol.17. – P. 317 – 325.
14. Carron H., DeGood D.E., Tait R. A comparison of low back pain patients in the United States and New Zeland: psychosocial and economic factors affecting severity of disability. // Pain. – 1985. – Vol.21. – P. 77 – 89.

15. Castillo R.C., Mackenzie E.J., Wegener S.P., Bosse M.J. The LEAP Study Group. Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. // Pain. – 2006. – Vol. 124. – P. 321 – 329.
16. Clark W.C. Somatosensory and pain measurement by statistical and sensory detection theory. Encyclopedia of neuroscience. 3 rd. Ed. Amsterdam Elsevier. – 2003. – P. 1 – 34.
17. Clark W.C., Bennet Clark S. Pain responses in Nepalese porters. // Science. – 1980. – Vol.209. – P. 410 - 412.
18. Cleeland C.S., Gonin R., Baez L., Loehrer P., Pandya K.J. Pain and treatment of pain minority patients with cancer. The Eastern Cooperative Oncology Group Minoryti Outpatient Pain Study. // Ann.Intern.Med. – 1997. – Vol.127 (9). – P. 813 – 816.
19. Cogan R., Spinnato J.A. Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. // Pain. – 1986. – Vol. 27. - P. 63-68.
20. Craft R.M. Modulation of pain by estrogen. // Pain. – 2007. – Vol.132. – P. 3 - 12.
21. Craft R.M., Mogil j., Aloisi A.M. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. // Eur. J. Pain. – 2004. – Vol.8. – P. 397 – 411.
22. Crook J., Rideout E., Browne G. The prvalence pain complaints in a general population.// Pain. -1984.- Vol. 18. - P. 299-314.
23. De Kock M., Scholtes J.L. Postoperative PCA in abdominal surgery. Analysis of 200 consecutive patients. // Acta Anaesth.Belg. – 1991. – Vol.42. – P. 85 – 91.
24. Dionnne R.A., Cooper S.A. Evaluation of pre-operative ibuprofen for post-operative pain after third molar extraction. // Oral Surg., 1978; 6: p. 851-856.
25. Dixon K.E., Thorn B.E., Ward L.C. An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description. // Pain. – 2004. – Vol.112. – P. 188 – 196.
26. Dong X.D., Mann M.K., Kumar U., Svenson P., Arend-Nielsen L., Hu J.W. Sex-related differences in NMDA-evoked rat masseter muscle afferent discharge result from estrogen-mediated modulation of peripheral NMDA receptor activity.// Neuroscience. – 2007. – Vol.146. – P. 822 – 832.
27. Dong X.D., Mann M.K., Sessle B.J., Arend-Nielsen L., Svenson P., CairnsB.E. Sensitivity of rat temporalis muscle afferent fibers to peripheral N-metil-D-aspartate receptor activation.// Neuroscience. – 2006. – Vol.141. – P. 939 – 945.
28. Ellermeyer W., Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli.// Pain, 1995; 61: p. 435-439.

29. Faucett J., Gordon N., Levine J. Differences in post-operative pain severity among four ethnic groups. // J. Pain Sympt. Mgmt., 1994; 9: p. 383-389.
30. Feine J.S., Bushnell M.C., Miron D., Duncan G.H. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. // Pain, 1991; 44: p. 255-262.
31. Fillingim R.B., Edwards R.R. the association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. // Pain. – 2001. – Vol. – 92. – P. 229 – 234.
32. Fillingim R.B., Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. // Pain Forum, 1995; 4: p. 209-221.
33. Fillingim R.B., Maixner W. The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. // Psychosomatic Med., 1996; 58: p. 326-332.
34. Fillingim R.B., Maixner W., Girdler S.S. et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle.// Psychosom. Med.,1997; 59: p. 512-520.
35. Fillingim R.B., Maixner W., Kincaid S., Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain.// Pain,1998; 75: p. 121-127.
36. Gan T.J., Glass P.S., Sigl J., Sebel P., Payne F. Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than man. // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90. – P. 1283 – 1287.
37. Gastrilon E.E., Cairns B.E., Ernberg M., Wang K., Sessle B.J., Arend-Nielsen L., Svenson P. Effect of a peripheral NMDA receptor antagonist on glutamate-evoked masseter muscle pain and mechanical sensitization in women. // J. Orofac. Pain. – 2007. – Vol.21. – P. 216 – 224.
38. Gastrilon E.E., Cairns B.E., Wang K., Arend-Nielsen L., Svenson P. Comparison of glutamate-evoked pain between the temporalis and masseter muscles in men and women. // Pain. – 2012. – Vol.153. – P. 823 – 829.
39. Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H. et al. Gender difference in analgesic responce to kappa-opioid pentazocine. // Neurosci. Lett. - 1996a. – Vol. 205. - P. 207-209.
40. Gear R.W.,Miaskowsky C., Gordon N.C. et al. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women then in men. // Nat.Med. - 1996b – №2. - P. 1248-1250.
41. Ghione S. Hypertension-associated hypoalgesia: evidence in experimental animals and humans, pathophysiolgical mechanisms, and potential clinical consequences. // Hypertension, 1996. – Vol. 28. – P. 494-504.

42. Giamberardino M.A., Affaitati G., Valente R. et al. Changes in visceral pain reactivity as a function of estrous cycle in female rats with artificial ureteral calculosis.// Brai Res. - 1997a. – Vol.774. - P. 234-238.
43. Giamberardino M.A., Berkley K.J., Iezzi S. et al. Pain threshold variations in somatic wall tissues as function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and man. // Pain. - 1997b. – Vol. 71. – P. 187-197.
44. Gintzler A.R., Bohan M.C. Pain treshold are elevated during pseudopregnancy.// Brain Res. -1990. – Vol. 507. - P. 312-316.
45. Glombiewski J.A., Sawyer A.T., Gutermann J., Koenig K., Rief W., Hofmann S.G. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. // Pain. – 2010. – Vol.151. – P. 280 – 295.
46. Goodenought B., Thomas W., Champion G.D., Perrott D., Taplin J.E., von Baeyer C.I., Ziegler J.B. Untravelling age effects and sex differences in needle pain: rating of sensory intensity and unpleasantness of venipuncture pain by children and their parents. // Pain. – 1999. – Vol. 80. – P. 179 -190.
47. Guinsburg R., de Araujo Peres C., de Almeida M.F.B. et al. Differences in pain expression between male and female newborn ifants.// Pain, 2000. – Vol. 85. - P. 127-133.
48. Hapidou E.G., Rollman G.B. Menstrual cycle modulation of tender points. // Pain. – 1998. – Vol.77. – P. 151 – 161.
49. Heschler T., Blankenburg M., Dode M., Kosfelder J., Hubner B., Zernikow B. Effectiveness of a multimodal inpatient treatment for pediatric chronic pain: a comparison between children and adolescents. // Eur.J. Pain. – 2010a. - Vol.14. – P. 1 – 9.
50. Heschler T., Kosfelder J.,Vocks S., Monninger T., Blankenburg M., Dode M., Zernikow B. Changes in pain-related coping strategies and their importance for treatment outcome following multimodal impatient treatment: does sex matter? // Pain. – 2010b. – Vol.11. – P. 472 – 482.
51. Hill J., Lewis M., Papageorgiou A.C., Dziedzic K., Croft P. Predicting persistent neck pain: a 1-year follow-up of population cphort. // Spine. – 2004. – Vol.29. – P.1648 – 1654.

52. Hobara M. Beliefs about appropriate pain behavior: cross-cultural and sex differences between Japanese and Euro-Americans. // Eur.J.Pain. – 2005 - Vol. 9. –P.389–393.
53. Hogeweg J.A., Langereis M.J., Bernards A.T. Algometry: measuring pain threshold, metod and characteristics in healthy subjects. // Scand. J. Rehab. Med. – 1992. Vol. 24. - P. 99-103.
54. Hougton I.T., Chan K., Wong Y.C., Ann C.S., lan O.W. Lowe D.M. Petidine pharmacokinetics after intramuscular dose: a comparison in Caucasian, Chinese and Nepalese patients. // Anaesth. Intensive care. – 1992. – Vol.20(1). – P. 52 -55.
55. Kallai I., Barke A., Voss U. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. // Pain. – 2004. – Vol. – 112. – P. 142 – 147.
56. Kamaleri Y., Natvig B., Ihlebaek C.M., Benth J.S., Bruusgaard D. Number of pain sites is associated with demographic, lifestyle, and heals-related factors in the general population. // Eur.J. Pain. – 2008. – Vol. 12. - P. 742 – 748.
57. Keefe F.J., Lefebvre J.C., Egert J.R. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. // Pain/ - 2000. - Vol. 87. – P. 325 – 334.
58. Keogh E., Eccleston C. Sex differences in adolescent chronic and pain-related coping // Pain. - 2006. – Vol.123. – P. 275 -284.
59. Keogh E., McCracken L.M., Eccleston C. Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? // Pain. – 2005. – Vol. 114. – P. 37 – 46.
60. Kroener-Herwig B., Heinrich M., Moris I. Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. // Cephalgia. – 2007. – Vol.37. – P. 519 – 527.
61. Kuba T., Wu H-BK., Nazarian A., Festa E.D., Barr G.A. Estradiol and progesterone differently regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats. // Horm. Behav. – 2006. – Vol.49. – P. 441 – 449.
62. Lautenbacher S., Rollman G.B. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. // Pain, 1983; 53: P. 255-264.
63. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiological factors. // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 1997. – Vol. 8. – P. 291 – 305.
64. LeResche L. Gender considerations in the epidemiology of chronic pain. In: Crombie I.K., Croft P.R., Linton S.T. editors. Epidemiology of Pain, Seattle, WA: IASP, 1999. - P. 43-52.

65. LeResche L., Manci L.A., Drangsholt M.T., Saunders C., Korf M.V. Relationship of pain and symptoms to pubertal development. // Pain. – 2005. – Vol.118. – P. 201 – 2009.
66. Levine F.M., De Simone L.L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. // Pain. – 1991. – Vol. – 44. – P. 69 – 72.
67. Li N., Young M.M., Bailey C.J., Smith M.E. NMDA and AMPA glutamate receptor subtypes in thoracic spinal in lean and obese-diabetic ob/ob mice. // Brain Res. – 1999. – Vol. 849. – P. 34 – 44.
68. List T., Axelson S. management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analises. // J. Oral Rehabil. – 2010. – Vol.37. – P. 430 – 451.
69. Lokken P., Olsen I., Braset I. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as model for drug evaluation: a test with ibuprofen. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1975. - № 4. - P. 209-216.
70. Martin A.L., McGrath P.A., Brown S.C., Katz J. Children with chronic pain: Impact of sex and age on long-term outcomes. // Pain. – 2007. – Vol. 128. – P. 13 -19.
71. Medina V.M., Dawso-Basoa M.E., Gintzler A.R. 17β-Estradiol and progesterone positively modulate spinal cord dinorphin: relevance to the analgesia of pregnancy.// Neuroendocrinology, 1993a. - Vol. 58. - P. 310-315.
72. Medina V.N., Wang L., Gintzler A.R. Spinal cord dinorphin: positive region-specific modulation during pregnancy and parturition.// Brain Res.1993b. – Vol. 623. - P. 41-46.
73. Miascowski C. Woomen and pain. // Crit. Care Nurs Clin. N. Am. -1997. № 9. - P. 453-458.
74. Mitrovic A.D., Maddison J.E., Johnston G.A.R. Influence of the oestrous cycle on L – glutamate and L – aspartate transport in rat brain synaptosomes. // Neurochem. Int. – 1999. – Vol. 34. – P. 101 – 108.
75. Mogil J.S., Wilson S.G., Chesler E.J. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol.100. – P. 4867 – 4872.
76. Morin C., Lund J.P., Villarroel T. et al. Differences between the sexes in post-surgical pain // Pain, 2000. – Vol. 85. - P. 79-85.
77. Myles P.S., McLeod A.D.M., Hunt J.O., Fletcher H. Sex differences in speed of emergence and quality of recovery after anaesthesia: cohort study. // Br. Med. J. – 2001 – Vol. 322. – P. 710 – 711.

78. Nayak S., Shiflett S.C., Eshun S., Levine F.M. Culture and gender effects in pain beliefs and prediction of pain tolerance.// Cross Cult. Res. – 2000. – Vol.34. – P. 135 – 151.
79. Ness T.J., Lewis – Sides A., Gastroman P. Characterization of pressor and visceromotor reflex responses to bladder distension in rats: sources of variability and effect of analgesics. // J. Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 968 – 974.
80. Nisenblat V., Engel-Yeger B., Ohel G., Aronson D., Granot M. The association between supra-physiological levels of estradiol and response patterns to experimental pain. // Eur. J. Pain. – 2010. – Vol.14. – P. 840 – 846.
81. Noel M., Chambers C.T., McCrath P., Klein R., Stewart S.H. The influence of children`s pain memories on subsequent pain experience. // Pain. – Vol. 153. – P. 1563 – 1572.
82. Otto M.W., Dougher M.J. Sex differences and personality factors in responsivity to pain. // Persept Motor Skill. – 1985. – Vol. 61. – P. 383 – 390.
83. Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T. J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and pattern of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans.// Pain, 1998. – Vol. 76. - P. 223-229.
84. Pool G.J., Schwegler A.F., Theodore B.R.,Fuchs P.N. Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. // Pain – 2007. – Vol. 129. - P. 122 – 129.
85. Puntillo K., Weiis S.J. Pain: its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients.// Nurs Res. – 1994. – Vol. 43. - P. 31-36.
86. Riley J.L., Robinson M.E., Wise E.A., Myers C.D., Fillingim R.B. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. // Pain. – 1998. – Vol.74. – P. 181 – 187.
87. Riley J.L., Robinson M.E., Wise E.A., Price D.D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. // Pain. – 1999. – Vol.81. – P. 225 – 235.
88. Robin O., Vinard H., Vernet –Maury E., Saumet J. Influence of sex and anxiety on pain threshold and tolerance. // Funct Neurol. – 1987. – Vol. 11. – P. 173 – 179.
89. Robinson M.E., Gagnon C.M., Riley J.L., Price D.D. Altering gender role expectations: effect on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. // J.Pain. – 2003. – Vol. 4. – P. 284 – 288.
90. Rollman G.B., Haris G. The detectability, discriminability, and perceived magnitude of painful electrical shock. // Percept Psychophys. – 1987. – Vol. 42. – P. 257 – 268.

91. Rollnik J.D., Karst M., Piepenbrock S. et al. Gender differences in coping with tension-type headaches. // Eur.Neurol. – 2003. – Vol. 50. – P. 73 – 77.
92. Savedra M.C., Holzemer W.L., Tesler M.D., Wilkie J. Assessment of post-operative pain in children and adolescents using the adolescent pediatric pain tool. // Nurs Res. - 1993. – Vol. 42. - P. 5-9.
93. Seymour R.A., Blair G.S., Wyatt F.A. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. // Br. J. Oral Surg. – 1983. – Vol. 21. - P. 290-297.
94. Seymor R.A., Meechaan J.G., Blair G.S. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. // Br. J. Oral Surg. -1985. Vol. 23. - P. 410-418.
95. Sherman A.M. Social relations and depressive symptoms in older adult with knee osteoarthritis. // Soc. Sci. Med. – 2003. – Vol. 56. – P. 247 – 257.
96. Sherman J.J., LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – R245 – 256.
97. Sherman J.J., LeResche L., Mancl L.A. Cyclic effects on experimental pain response in women with tempomandibular disorders. // J. Orofac. Pain. – 2005. – Vol.19. P. 133 – 143.
98. Sidebotham D., Dijkhuzen M.J., Schug S.A. The safety and utilization of patient controlled analgesia. // J. Pain Symptom.Manag. – 1997. – Vol.14 (4) – P. 202 – 209.
99. Soetanto A.L., Chung J.W., Wong T.K. Are there gender differences in pain perception? // J. Neurosci Nurs. – 2006. – Vol. 38. – P. 172 -176.
100. Sternbach R.A.,TurskyB.Ethic differences among housewives in psychophysical and skin potential responses to electrical shock.// Psychophysiology.–1965.–Vol.4.–P. 67– 74.
101. Stohler C.S. Masticatory myalgias. Emphasis on the nerve growth factor-estrogen link. // Pain Forum. – 1997. – Vol.6. – P. 176 – 180.
102. Streltzer J., Wade T. The influence of cultural group on the undertreatment of postoperative pain.// Psychom. Med. – 1981. – Vol.43. – P. 397 – 403.
103. Suominen K., Isometsa E., Lonnqvist J. Elderly suicide attempters with depression are often diagnosed only after the attempt. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004. – Vol. 19. – P. 35 - 40.
104. Swedlow M. Murray A., Daw R.H. A study of post-operative pain. // Acta Anaethesiol. Scand. – 1963. Vol. 7. - P. 1-6.

105. Tamres L., Janicki D., Helgeson V. Sex differences in coping behavior: a meta analytic review and an examination of relative coping. // Pers. Soc. Psychol. Rev. – 2002. – Vol.6. – P. 2 – 30.
106. Tsai Y.F., Chung J.W., Wong T.K. Huang C.M. Comparison of the prevalence and risk factors for depressive symptoms among elderly nursing home residents in Taiwan and Hong Kong. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2005. – Vol. 20. – P. 315 - 321.
107. Tsai Y.F. Gender differences in pain and depressive tendency among Chinese elders with knee osteoarthritis. // Pain. – 2007. – Vol. 130. – P. 188 – 194.
108. Tsui S.L., Tong W.N., Irwin M., Ng K.F., The efficacy, applicability and side effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an adult of 1233 Chinese patients. // Anaesth. Interns. Care. – 1996. – Vol. 24. – P. 658 – 664.
109. Tursky B., Sternbach R.A. Futher physiological correlates of ethic differences in response to shock. // Psychophysiology. – 1967. – Vol.6. – P. 56 – 61.
110. Unruh A.M. Gender variations in clinical pain experience. // Pain. – 1996. – Vol. 65. – P. 123 – 167.
111. Vargas C. M.,Macek M.D., Marcus S.E. Sociodemographic correlates of toth pain among adults: United States, 1989. // Pain. – 2000. – Vol. 85. - P. 87-92.
112. Von Korff W.H., Baskerville S., McGrath P.J. Everyday pain in three- to five-year old children in day care.// Pain Res. Managem.,1988. № 3. - P. 111-116.
113. Walker L.S., Sherman A.L., Bruehl S., Garber J., Smith C. Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. // Pain. – 2012. – Vol. 153. – P. 1798 – 1806.
114. Weijmar Schultz W., Basson R., Binic Y., Eschenbach D., Wesselman U., Van Lankveld J. Womens sexual pain and its management. // J. Sex Med. – 2005. – Vol.2. – P. 301 – 316.
115. Wilcox S., Brenes G.A., Levine D. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2000. – Vol. 48. – P. 1241 -1251.
116. Wise E.A., Price D.D., Myers C.D., Heft M.W., Robinson M.E. Gender role expectation of pain: relationship to experimental pain perception. // Pain – 2002. – Vol. 96. – P. 335 – 342.

117. Wolff B.B. Behavioral measurement of human pain. In: Sternbach R.A. editor. Psychology of pain. New York: Raven Press; 1986. - P. 121 – 151.

ЖЕНЩИНЫ СТРАДАЮТ ОТ БОЛИ СИЛЬНЕЕ И ЧАЩЕ ЧЕМ МУЖЧИНЫ

В.К.Решетняк, Л.Н.Скуратовская

ФБГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Москва, Россия

(Обзорная статья)

РЕЗЮМЕ

До настоящего времени широко распространено мнение, что женщины в силу своих биологических особенностей способны легче переносить боль, чем мужчины. Это ошибочное мнение некоторых исследователей объясняется тем, что различия в болевых порогах в отличие от толерантности порой трудно выявить при некоторых экспериментальных условиях. Важное значение имеет тип ноцицептивных стимулов. У женщин на восприятие боли влияют также менструальная фаза и репродуктивный статус, уровень содержания в плазме стероидных гормонов, и тип ткани в которой расположены ноцицепторы. Восприятие боли может изменяться при принятии контрацептивных препаратов.

Однако до настоящего времени остается недостаточно понятным, на каких уровнях нервной системы и каким образом происходит взаимодействие между половыми гормонами и системой отвечающей за восприятие боли и обезболивания. На восприятие боли влияют не только биологические, но и культурные, социальные и религиозные различия. Интересно, что значение имеет также половая принадлежность экспериментатора и испытуемого при проведении исследований по интенсивности болевых ощущений в лабораторных условиях.

Исходя из вышесказанного, вопрос весьма актуальный и требует новых исследований для окончательного решения проблемы.

<u>КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:</u> боль, переносимость боли, ноцицептивные стимулы, гендерное различие, половые гормоны

WOMEN SUFFER FROM PAIN MORE STRONGLY AND MORE OFTEN THAN MEN

V.K. Reshetnjak, L.N. Skuratovskaya

The Institute of General Pathology and Pathophisiology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

(Overview)

SUMMARY

Up to the present time it is widely believed that women, because of their biological characteristics are easier to tolerate the pain than men. This is a mistaken view of some researchers is due to the differences in pain is sometimes hard to detect threshold of tolerance when certain experimental conditions. It is important the type of nociceptive stimuli. The perception of pain in women is also influenced by menstrual phase and reproductive state, plasma levels of steroid hormones, and the type of tissue that contains nociceptors. The perception of pain can vary when taking contraceptive pills.

However, up to the present time is not enough understandable, at what levels of the nervous system, and how the interaction between sex hormones and the system responsible for the perception of pain and analgesia. The perception of pain affects not only biological, but also cultural, social and religious differences. It is interesting, that the gender of the experimenter and the examinee also very important for research on the intensity of pain in laboratory conditions.

On the basis of the above, the question is very important and requires new researches for the final solution to the problem.

KEY WORDS: ***pain, pain tolerance, nociceptive stimuli, gender difference, sex hormones***

ქალები გაცილებით მგრძნობიარენი არიან ტკივილის მიმართ, ვიდრე მამაკაცები

ვ.კ. რეშეტნიაკი, ლ.ნ. სკურატოვსკაია

ზოგადი პათოლოგიისა და პათოფიზიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი (რმმა), მოსკოვი, რუსეთი

(მიმოხილვითი სტატია)

რეზიუმე

დღემდე გავრცელებულია მოსაზრება, რომ ქალებს, მათი ბიოლოგიური თავისებურებებიდან გამომდინარე, მამაკაცებზე იოლად შეუძლიათ ტკივილის ატანა. ეს მცდარი მოსაზრებაა და აიხსნება იმით, რომ განსხვავება მტკივნეულობის სხვადასხვა ზღურბლს შორის ხშირად რთული გამოსავლენია ექსპერიმენტის პირობებში. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ნოციცეპტური სტიმულების ტიპსაც. ქალბატონების ტკივილის აღქმაზე გავლენას ახდენს მენსტრუალური ფაზა, რეპროდუქციული სტატუსი, სისხლის პლაზმაში სტეროიდული ჰორმონების შემცველობა და ქსოვილის ტიპი, რომელშიც განლაგებულია ნოციცეპტორები. ტკივილის აღქმა შეიძლება შეიცვალოს ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენების დროსაც. აღსანიშნავია, რომ ბოლომდე აუხსნელი რჩება, თუ ნერვული სისტემის რა დონეზე და როგორი მექანიზმით ხორციელდება კავშირი სასქესო ჰორმონებსა და ტკივილის აღქმის სისტემას შორის.

დადგენილია, რომ ტკივილის შეგრძნებაზე გავლენას ახდენს არა მხოლოდ ბიოლოგიური, არამედ კულტურული, სოციალური და რელიგიური განსხვავებები. საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ კვლევის დროს მნიშვნელოვანია საკვლევი ობიექტის და მკვლევარ-ექსპერიმენტატორის გენდერული კუთვნილება.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ნათელია საკითხის აქტუალობა და აუცილებელია ახალი კვლევების ჩატარება საბოლოო შედეგების მისაღებად.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> ტკივილი, ტკივილის ამტანობა, ნოციცეპტური სტიმულები, გენდერული განსხვავება, სასქესო ჰორმონები

OVERWEIGHT, OBESITY AND DIETS IN THE MODERN SOCIETY

S.Skliarenko, R.Tataradze

University of Georgia

(Overview)

Overweight and obesity are major risk factors for a number of chronic diseases, including diabetes, cardiovascular diseases and cancer. Diet and exercises are known to play a valuable role in the treatment and prevention of obesity and associated disorders such as hypertension, heart diseases, and diabetes. Approximately 1.2 billion people in the world are overweight and at least 300 million of them are obese [30]**].** According to the data of World Health Organization, obesity is one of the 10 most preventable health risks. Yet, at least 300,000 deaths every year in the United States alone can be linked to obesity [26].

Obesity prevalence has risen three-fold in many European countries since the 1980, and the numbers of those affected, are continuing to increase at an alarming rate, particularly among children [16].

Key facts about overweight and obesity according to WHO [28]:

- Worldwide obesity has nearly doubled since 1980.
- In 2008, more than 1.4 billion adults, 20 and older, were overweight.
- Of these over 200 million men and nearly 300 million women were obese.
- 35% of adults aged 20 and over were overweight in 2008, and 11% were obese.
- 65% of the world's population lives in countries where overweight and obesity kills more people than underweight.
- More than 40 million children under the age of five were overweight in 2011.
- Obesity is preventable.

The prevalence of obesity is increasing worldwide, The National Health Examination Survey (NHES) and the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) are cross-sectional health examination surveys that are representatives of the American population. These surveys were conducted at the time points of: 1960–1962 (NHES), 1971–1975 (NHANES I), 1976–1980 (NHANES II), 1988–1994 (NHANES III), and 1999–2000 (NHANES 1999–2000). In adult ages 20–74, these surveys reported an alarming increase in the percent of respondents who were obese (i.e., 14.6, 14.3, 14.5, 22.5, and 30.4, respectively) [12].

Perhaps of greater concern is that the prevalence of morbidly obese Americans**,** is estimated to have increased three-fold from 1990 to 2000 [11]. Overweight has increasing tendency in children and adolescents as well. From the NHANES I survey to the NHANES

1999–2000 surveys, prevalence of obesity has increased 5.4% in 2–5 year old, 11.3% in 6–11 year olds, and 9.4% in 12–19 year olds. The data from the NHANES III compared with the most recent NHANES 1999–2000 data has shown that the overweight prevalence in all age groups has increased significantly. These findings indicate that obesity has become a major health concern in the United States [12]. The fundamental cause of obesity and overweight is an energy imbalance between calories consumed on one hand, and calories expended on the other hand, However, more recent researches has suggested that genetic, physiological, and behavioral factors also play a significant role in the etiology of obesity [7,12,22].

A crude population measure of obesity is the body mass index (BMI), a person's weight (in kilograms) divided by the square of his or her height (in meters). (BMI=kg/m²).

According to WHO

- a BMI greater than or equal to 25 is overweight
- a BMI greater than or equal to 30 is obesity.

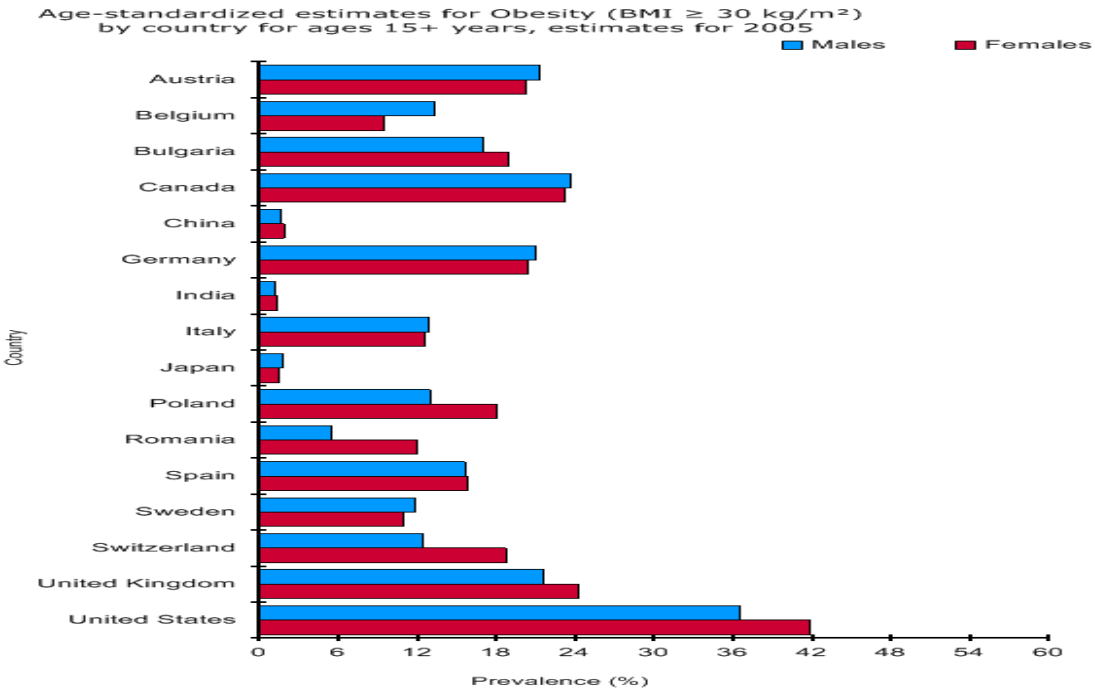
(WHO 2013)

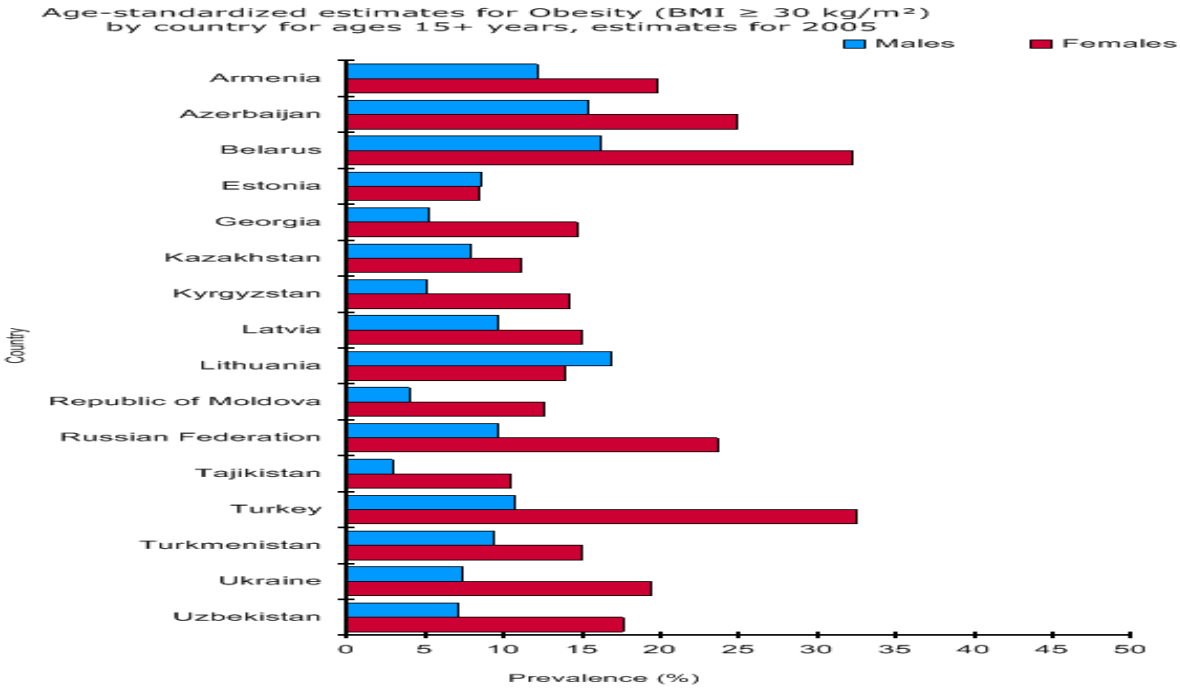
There is evidence that risk of chronic disease in population increases progressively from a BMI of 21. (29). Cockram and colleagues reported that obesity and its related diseases such as type 2 diabetes have also been increasing in the Asia-Pacific region of the world . Obesity, especially central obesity, seems to be a primary reason for this increased rate of type 2 diabetes [6]. Many low- and middle-income countries are now facing a "double burden" of disease: as they continue to struggle with the problems of infectious diseases and under-nutrition; at the same time they are experiencing a rapid increase in risk factors of NCDs such as obesity and overweight, particularly in urban settings. It is not uncommon to find under-nutrition and obesity existing side-by-side within the same country, the same community and even within the same household in these settings [27].

This double burden is caused by inadequate pre-natal, infant and child nutrition which is then followed by exposure to high-fat, energy-dense, micronutrient-poor foods and a lack of physical activity as the child grows older (Tab.1).

Recent US data show that 82.1 percent of Black women and 75.7 percent of Hispanic women are overweight or obese compared to 59.5 percent of White women [10]. In addition, over half of Black women are obese (versus 38.8 percent of Black men and 32.2 percent of White women) [10]. Extreme obesity continues to be higher among women (8.1 percent) than men (4.4 percent) (Tab.2).

Table 1.





(WHO, 2005).

Table 2

	Overweight or Obesity BMI >/=25 kg/m^2	Obesity BMI >/=30 kg/m^2	Extreme Obesity BMI >/=40 kg/m^2
All Females	63.7%	35.8%	8.1%

U.S. Prevalence of Adult Overweight and Obesity (NHANES 2009-2010)

Among the countries with the highest female obesity rates in 2008 were:

- United Kingdom - 23.9%
- Malta - 21.1%
- Latvia - 20.9%
- Estonia - 20.5%

(WHO 2008)

The prevalence of obesity and overweight resulted in appearance of different diets. High-protein, low-carbohydrate diets induce metabolic ketosis and are initially attractive**,** because they may induce quick weight loss. This initial weight loss, however, may be attributed in part to the diuretic effect from low carbohydrate intake and its effects on sodium and water loss, glycogen depletion, and ketosis. As the diet is sustained, loss of appetite associated with ketosis**,** leads to lower total caloric intake. High-protein diets of ≥30% kilocalories from protein**,** also can promote negative energy balance, due to significant restriction in the type and amount of foods eaten [5] . The structured eating plan, strict eating schedules, and limited tolerance for high-protein foods**,** reduce overall flexibility but offer initial appeal. These characteristics may help limit caloric intake and may account for weight loss. However, neither the efficacy of these diets compared with higher carbohydrate diets in promoting weight loss nor the safety of these diets has been documented in long-term studies [19].

Cross-national study gaining insight into young people's well-being, health behaviors and their social context has been conducted every 4 years since 1983 [13].

The recent research data showed the high rate of diet usage in schoolchildren especially among girls. The girls keep dieting more frequently than boys 18 % and 8 % respectively. These numbers are increasing with age. 12 % of 11 year girls keep dieting while 23 % of 15 year girls follow this tendency. The numbers are not changed with age in boys [17].

The reason of dieting is permanent advertising of ideal figure in women. This ideal figure is quite different from biological reality, such women should not have menstrual cycle and be the potential candidates for infertility [20].

One of the most iconic findings in human behavioral ecology is the fact that women with waist-hip ratios (WHRs) of approximately 0.7 are most attractive and that this ratio indicates maximum fecundity and reproductive value [8].

Most diets that aim to lose weight quickly have the biggest enemy, i.e. yo-yo phenomenon . Yo-yo dieting or yo-yo effect, also known as weight cycling, is a term "yo-yo dieting" coined by Kelly D. Brownell at Yale University, in reference to the cyclical loss and gain of weight, resembling the up-down motion of a yo-yo. In this process, the dieter is initially successful in the pursuit of weight loss**,** but is unsuccessful in maintaining the loss long-term and begins to gain the weight back. The dieter then seeks to lose the regained weight, and the cycle begins again [4].

The reasons for yo-yo dieting are varied but often include embarking upon a hypo caloric diet, characterized by a low number of dietary calories usually 1,000–1,200 kcal/day that is initially too extreme. At first, the dieter may experience elation at the thought of loss and pride of their rejection of food. Over time, however, the limits imposed by such extreme diets**,** cause effects**,** such as depression or fatigue, that make the diet impossible to sustain.

Ultimately, the dieter reverts to their old eating habits, now with the added emotional effects of failing to lose weight by restrictive diet. Such an emotional state, leads many people to eating more than they would have before dieting, causing them to rapidly regain weight [4, 19, 21].

This kind of diet is associated with extreme food deprivation**,** as a substitute for good diet and exercise techniques. As a result, the dieter may experience loss of both muscle and body fat**,** during the initial weight-loss phase (weight-bearing exercise is required to maintain muscle). After completing the diet, the dieter is likely to experience the body's starvation response, leading to rapid weight gain of only fat. This is a cycle that changes the body's fat-to-muscle ratio, one of the more important factors in health (2). A report by the American Psychological Association reviewed thirty-one diet studies and found that after 2 years of dieting**,** up to a third of dieters weighed more than they did before they began the diet. Yo-yo dieting can have extreme emotional and physical ramifications due to the stress that someone puts on themselves

to lose weight quickly. The instant gratification of losing the weight eventually gives way to old eating habits, that cause weight gain and emotional distress (3).

WHO has developed the 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of no communicable diseases to help the millions who are already affected cope with these lifelong illnesses and prevent secondary complications. This action plan aims to build on, the WHO Framework Convention on Tobacco Control and the WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. The action plan provides a roadmap to establish and strengthen initiatives for the surveillance, prevention and management of NCDs.

At the individual level, people can:

- Achieve energy balance and a healthy weight;
- Limit energy intake from total fats and shift fat consumption away from saturated fats to unsaturated fats;
- Increase consumption of fruit and vegetables, as well as legumes, whole grains and nuts;
- Limit the intake of sugars;
- Increase physical activity - at least 30 minutes of regular, moderate-intensity activity on most days.

WHO, 2004

The implementation of these recommendations requires sustained political commitment and the collaboration of many public and private stakeholders. Governments, International Partners, Civil Society, NGO's and the Private Sector have vital roles to play in shaping healthy environments and making healthier diet options for children and adolescents affordable, and easily accessible. This is especially important for the most vulnerable in society – the poor people and children – who have limited choices about the food they eat and the environments in which they live.

REFERENCES

1. Andres R, Muller DC, Sorkin JD: Long-term effects of change in body weight on all-cause mortality. A review.Annals of Internal Medicine 1993, 110:737-743.
2. Amigo, I., Fernandez, C. (2007). "Effects of diets and their role in weight control". *Psychology, Healthy Medicine* 12 (3): 312–327.
3. American Psychological Association, 2009, http://www.apa.org/monitor/2009/04/treatments.aspx

4. Brownell, Kelly D.; Greenwood, M.R.C.; Stellar, Eliot; Shrager, E.Eileen (1986). "The effects of repeated cycles of weight loss and regain in rats". *Physiology & Behavior* 38 (4): 459–64.
5. Brinkworth GD, Noakes M, Keogh JB, et al.: Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects.Int J ObesRelatMetabDisord 2004, 28(5):661-70
6. Cockram CS: The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. Hong Kong Med J 2000, 6(1):43-52
7. Dauncey MJ: Activity and energy expenditure.Can J PhysiolPharmacol 1990, 68(1):17-27
8. Deurenberg P, Yap M: The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity.Baillieres Best Pract Res ClinEndocrinolMetab 1999, 13(1)
9. Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al.: Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior.Psychoneuroendocrinology 2001, 26(1):37-49
10. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA. 2012 Feb 1;307(5):491-7. doi: 10.
11. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al.: Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000.
12. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al.: Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults.JAMA 2005, 293(15):1868-74
13. Health behavior in school-aged children http://www.hbsc.org/
14. Heshka SAJ, Atkinson RL, Greenway FL, Hill JO, Phinney SD, Kolotkin RL, Miller-Kovach K, Pi-Sunyer FX: Weight loss with self-help compared with a structured commercial program: a randomized trial.JAMA 2003, 289:1792-1798
15. Jequier E, Tappy L: Regulation of body weight in humans.Physiol Rev 1999, 79(2):451-80
16. Misha L. Donohoe, William von Hippel and Robert C. Brooks . Beyond waist–hip ratio: experimental multivariate evidence that average women's torsos are most attractive; Behavioral Ecology (2009) doi: 10.1093/beheco/arp05
17. Mukherjee B, 2011. Why is Physical Fitness Important for Teens? Retrieved from http://www.buzzle.com/articles/why-is-physical-fitness-important-for-teens.html

18. Mulvihill,C., Nemeth,A. & Vereecken,C. (2004) In: Currie,C., Roberts,C., Morgan, A., Smith, R., Settertobulte,W., Samdal, O., Barnekow Rasmussen, V. (Eds.) *Young people's health in context Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: internationa report from the 2001/2002 survey*. Copenhagen: World Health Organization.
19. National Health and Nutrition Examination Survey http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html
20. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, et al.: Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. Am J ClinNutr 2005, 81(6):1298-306
21. Norton, K.L., Olds, T.S., Olive,S., Dank, S. (1996) Ken and Barbie at life size. Sex Roles 34: 287-294.
22. Rolls BJ, Ello-Martin JA, Tohill BC: What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? Nutr Rev 2004, 62(1):1-17
23. Seidell JC, Flegal KM: Assessing obesity: classification and epidemiology. Br Med Bull 1997, 53(2):238-52.
24. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al.: Central nervous system control of food intake. Nature 2000, 404(6778):661-71.
25. Thompson D, Brown JB, Nichols GA, et al.: Body mass index and future healthcare costs: a retrospective cohort study.Obes Res 2001, 9(3):210-8
26. WHO, 2005. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Retrieved from http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
27. WHO, 2008 G. lobal Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Retrieved from http://www.ho.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/index.html
28. WHO. 2010. Global recommendations on physical activity for health. Retrieved from http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/index.html
29. WHO. 2013. Key facts about overweight and obesity http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
30. Weisell RC: Body mass index as an indicator of obesity.Asia Pac J ClinNutr 2002, 11(Suppl 8):S681-4
31. Wilborn* C., Beckham J, Campbell B, et.al., Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. *Journal of the International Society of Sports Nutrition 2005, 2:4-31 doi:10.1186\1550-2783-2-2-4*

OVERWEIGHT, OBESITY AND DIETS IN THE MODERN SOCIETY

S.Skliarenko, R.Tataradze

University of Georgia

SUMMARY

Obesity and overweight are one of the greatest health problems of the 21st century. Overweight and obesity are major risk factors for a chronic diseases, including diabetes, cardiovascular diseases, cancer. Its prevalence has risen three-fold in many European countries 1980s, and the numbers of those affected are continuing to increase particularly among children.

Overweight and obesity prevalence is linked with increased diet tendency especially in women population. The diets are accompanied with yo-yo phenomenon , also known as weight cycling. This is the cyclical loss and gain of weight, resembling the up-down motion of a yo-yo. In this process, the dieter is initially successful in the pursuit of weight loss but -unsuccessful in maintaining the loss long-term and begins to gain the weight back.

WHO worked out practical recommendations regarding obesity prevention Those recommendations require sustained political commitment and the collaboration of public stakeholders, private sector and the whole population.

***KEY WORDS**: Overweight, obesity, diets, yo-yo effect, BMI, women's ideal figure, WHO's Strategy*

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС, ОЖИРЕНИЕ И ДИЕТЫ В СОВРЕМЕННОМ ОБЩЕСТВЕ

С.Скляренко, Р.Татарадзе

Университет Грузии

РЕЗЮМЕ

Ожирение и избыточный вес - одна из самых больших проблем здравоохранения 21-ого века. Они главные факторы риска многих хронических болезней, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак. Распространенность ожирения и избыточного веса во многих европейских странах с 1980-ых годов повысилась трижды.Эта тенденция продолжает увеличиваться особенно среди детей. Повышение числа людей с избыточным весом связано с появлением разных диет. Диеты особенно распространены среди женщин. Диеты характеризуются так называемым "ио-ио", феноменом также известным

как циклическое изменение веса. Оно является циклической потерей и прибавкой массы тела. Человек, находящиеся на диете, первоначально преуспевает в потери веса, но в дальнейшем не может поддержать достигнутый результат и начинает набирать первостепенный вес. В последствии человек, находящиеся на диете, стремится сбросить возвращенный вес, и цикл начинается заново.

ВОЗ разработал практические рекомендации относительно профилактики избыточного веса во всем мире. Внедрение и реализация этих рекомендации в практическую деятельность требует сотрудничество правительств, общественных организации и частных лиц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***избыточный вес, ожирение, диета, ио-ио эффект, BMI, стратегия ВОЗ***

ჭარბი წონა , სიმსუქნე და დიეტა თანამედროვე საზოგადოებაში

სოფიო სკლიარენკო, რევაზ თათარაძე

საქართველოს უნივერსიტეტი

რეზიუმე

სიმსუქნე და ჭარბი წონა 21-ე საუკუნის ერთ–ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა. სიმსუქნე და ჭარბი წონა ისეთი დაავადებების რისკ-ფაქტორებია, როგორიც არის დიაბეტი, გულ–სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები, სიმსივნური დაავადებები და ა.შ. 1980–იანი წლების შემდეგ სიმსუქნის გავრცელება ევროპულ ქვეყნებში გაიზარდა დაახლოებით სამჯერ. ეს ტენდენცია გრძელდებ რამაც შესაძლოა სავალალო შედეგები გამოიწვიოს, განსაკუთრებით ბავშვებში.

ჭარბი წონა და სიმსუქნე პირდაპირპროპორციულად დაკავშირებულია დიეტების სიხშირის ზრდასთან. დიეტას უმეტესად იცავენ ქალები და ეს ტენდენცია შეიმჩნევა მთელ მსოფლიოში. არსებობს საინტერესო ფენომენი „ იო–იო“ დიეტის სახელწოდებით, რაც გულისხმობს წონის ციკლურობას. აღნიშნული ფენომენი მდგომარეობს იმაში, რომ თავდაპირველად დიეტაზე მყოფი ადამიანი წარმატებულად იკლებს წონაში, მაგრამ სამწუხაროდ ვერ ინარჩუნებს მიღწეულ შედეგს და უბრუნდება საწყის წონას. შემდეგ იგი კვლავ ცდილობს ჭარბი წონის დაკლებას და ციკლი მეორდება.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ შეიმუშავა პრაქტიკული რეკომენდაციები მსოფლიოში სიმსუქნის პრევენცის მიზნით. აღნიშნული რეკომენდაციების პრაქტიკაში დანერგვა მოითხოვს სამოქალაქო სექტორის, არასამთავრობო ორგანიზაციებისა და მთავრობის მჭიდრო თანამშრომლობას.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> ჭარბი წონა, სიმსუქნე, დიეტა, იო-იო ეფექტი, BMI, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის სტრატეგია

FAIRLY USED CLOTHES UNDERGARMENT AS A SOURCE OF DERMATITIS

(Case Report)

Dr. Buowari Yvonne Omiepirisa

MBBS, DA WACS, Nigeria

INTRODUCTION

Dermatitis - the inflammation of the skin [1] can be caused by the clothing. Dermatitis from clothing can be obvious or hard to detect [2]. There has been a dramatic decrease in the donation of used clothing by charities in developed countries over the last twenty years [3]. Fairly used clothes are commonly used in Nigeria and also known as second hand, bend down boutique or bend down select. These clothes also include undergarments, which have been used in developed countries, are shipped to developing countries by charity organizations and other individuals for charity and profit making. Fairly used goods do carry a few health risks such as infestations from scabies, mites, lice and fungi while many of these germs can survive away from a human host. Ringworms remain contagious for a much longer period [4]. The case of dermatitis from wearing fairly used brassier is presented.

CASE PRESENTATION

A 50 year old woman presented at a Nigerian district hospital with complaints of itching, rashes and redness of the breast, scaly flakes on the chest for one year duration (Figure 1). She had the same symptoms one year old when she purchased fairly used brassieres and has taken several antifungal medications.

Figure 1

The itching was intense and sometimes bleeds when she scratches it. The itching was worst along the areas, where the elastic part of the brassiere comes in contact with her skin. The itching makes her to be restless, not able to sleep well at night and unable to attend public functions and occasions.

On examination there was hyperaemic area on the breast and immediately underneath the breast, with crusty tender areas and flakes. She was placed on antifungal agents, haematinics. She was advised to wash all her brassieres, especially the fairly used ones in disinfectant before using them again. She was also counselled to wash any fairly used undergarments always she purchases before using them if she cannot afford brand new ones.

DISCUSSION

The skin is the heaviest organ in the human body. It is also very sensitive to disease and injury. One of the main risks to the skin is dermatitis. There are many different types of dermatitis but one of the main causes of the illness developing is contact [1] like in this patient. Contaminated clothing can result in skin rashes [2]. The fairly used brassiere have been worn by a lady, who the patient does not know and if the person had any form of disease rash or contagious disease. The person who wore the brassiere initially may have a rash. Fungi can survive for long periods outside the human body.

Dermatologist specialists are few in Nigeria and most people with dermatitis may present in general hospital with general practitioners. Most Nigerian general hospitals do not have facilities for skin snips and other laboratory investigations for dermatitis. There was no dermatologist at the hospital where the patient was managed and no facilities for dermatological investigations. Areas of affected skin may be red, swollen, tender, hot and painful or itchy as seen in this patient. Scratching or rubbing which is itch from dermatitis can make the symptoms worse [5]. Skin is affected for weeks by dermatitis tend to thicken and change to a cheaper colour. Contaminated clothing can result in skin rashes. The areas involved are subjected to friction and perspiration, which contributes to the uncomfortable skin lesions. Elastic in clothing material such as brassieres and the waist band in underwear or pants can cause contact dermatitis where there is contact of the clothing item with the skin for many people in developing and low income countries, fairly used goods in the market has become the best way out of the economic difficulties.

The clothes are made in different parts of the world, kept in boxes; pass through many hands before they are then purchased. They can easily be infested with parasites [4]. It’s not best to try it on first to be sure, whether it fits or not before washing. It should be discouraged as

much as possible. Rather they should buy clothes, soak and wash them inside hot water with active detergent before spreading in the sun to kill any germ that might be on such clothes. It is important to iron such clothes to further reduce the danger of contracting any disease from the clothing [4].

CONCLUSION

There is a need to encourage use of fairly used undergarments. Without proper cleaning and washing, fairly used undergarments can spread diseases. There is a need for research on if fairly used undergarments especially pants can cause venereal diseases and sexually transmitted diseases.

REFERENCES

1. Dermatitis at work. A guide for unison safety representatives on prevention for members. www.unison.org.uk
2. Clothing dermatitis and clothing-related skin conditions. www.lni.wa.gov/sharp/derm.2001
3. Frazer G. Used-clothing donations and apparel production in Africa.
4. Ogunlola S. Are second hand clothes bad for your health?
5. Safeguards. Contact dermatitis. 2000. www.eric.sa.gov.au

FAIRLY USED CLOTHES UNDERGARMENT AS A SOURCE OF DERMATITIS

(Case Report)

Dr. Buowari Yvonne Omiepirisa

MBBS, DA WACS, Nigeria

SUMMARY

Introduction: Fairly used clothes also known as second hand is commonly used in Nigeria. These clothes including undergarments are brought into the country from developed countries. Its use is wide as some people believe that they last longer and durable than locally made clothes and undergarments including underwear and pants.

Case Summary: A fifty year old woman had rashes which were itchy, tender and bleeds on scratching it commenced following wearing of fairly used brassieres. The patient was restless and unable to sleep at night. The patient has taken several medications but the condition stopped when she soaked and washed all the undergarments in disinfectant. The rashes then disappeared.

Conclusion: There is a need to educate the population against the use of fairly used undergarments. If they must be used, they should be washed in hot water and detergent.

KEY WORDS: ***Clothes, skin, dermatitis, fairly used clothes***

НОШЕННАЯ ОДЕЖДА КАК ПРИЧИНА ДЕРМАТИТА

(Описание случая)

Буовари Ивон Омиепириз.

MBBS, DA WACS, Нигерия

РЕЗЮМЕ

В Нигерии массивно используют ношенную (вторичную) одежду, включая нижнее белье и брюки. Одежду в страну завозят из развитых стран. Люди считают, что такая одежда более качественная и прочная, чем отечественная продукция, не задумываясь о возможных неблагоприятных результатах.

50-летняя женщина поступила в клинику с жалобами на сыпь, зуд, кровоточивых царапин в области груди. Из анамнеза выяснилось, что она пользовалась ношенными бюстгальтерами. Пациентка была беспокойна и не могла спать по ночам, принимала разные медикаменты, но безрезультатно. Симптомы исчезли только после стирки белья под горячей водой, используя дезинфицирующие моющие средства.

Исходя из вышеизложенного, необходимо просвещение населения против использования вторичной одежды, особенно нижнего белья. Если люди так и не откажутся от такой продукции, перед употреблением надо стирать все моющими и дезинфицирующими средствами под горячей водой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***одежда, кожа, дерматит, ношенная одежда***

მეორადი ტანსაცმლის გამოყენებით განვითარებული დერმატიტი

(შემთხვევის აღწერა)

ბუოვარი ივონ ომიეპირიზა

MBBS, ნიგერია

რეზიუმე

ნიგერიაში მასიურად დაიწყეს ნახმარი (მეორადი) ტანსაცმლის, მათ შორის საცვლების და შარვლების გამოყენება. ტანსაცმელი შემოაქვთ განვითარებული და განვითარებადი ქვეყნებიდან. ნიგერიელებს რატომღაც მიაჩნიათ, რომ ასეთი ტანსაცმელი უფრო ხარისხიანი და გამძლეა სამამულო პროდუქციასთან შედარებით და არ ფიქრობენ შესაძლო არასახარბიელო შედეგებზე.

კლინიკაში შემოვიდა 50 წლის ქალბატონი ჩივილებით გულმკერდის მიდამოში არსებულ გამონაყარზე, ქავილსა და სისხლმდენი ნაკაწრების არსებობაზე. ანამნეზით ირკვევა, რომ პაციენტი იყენებდა ნახმარ (მეორად) ბუსჰალტერს. ავადმყოფი იმყოფებოდა მოუსვენარ მდგომარეობაში, ღამე ვერ იძინებდა, ღებულობდა სხვადასხვა მედიკამენტებს, მაგრამ უშედეგოდ. გამონაყარი ალაგდა და სხვა სიმპტომებიც გაქრა მხოლოდ თეთრეულის ცხელ წყალში გარეცხვით და სადეზინფექციო სარეცხი საშუალებების გამოყენების შედეგად.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, აუცილებელია მოსახლეობას ავუხსნათ, რომ არ არის მიზანშეწონილი მეორადი ტანსაცმლის, განსაკუთრებით კი ნახმარი თეთრეულის გამოყენება. თუკი ნიგერიელები მაინც არ იტყვიან უარს ასეთ პროდუქციაზე, აუცილებელია მათი კარგად გარეცხვა ცხელი წყლით სარეცხი მადეზინფიცირებელი საშუალებების გამოყენებით.

<u>საკვანძო სიტყვები:</u> ტანსაცმელი, კანი, დერმატიტი, ნახმარი ტანსაცმელი

INFORMATION FOR AUTHORS

Journal "Actual Topics on Women's Health" is peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes research and review articles related to women's health and health care.

The articles should be submitted in English or Russian Languages. In any case articles must be accompanied by the Abstracts in English, Russian and Georgian Languages (not more than 200 words). The content of articles as of the abstracts should be strictly identical and consist: the introduction, objectives, methods, results, discussion, conclusions and 4-6 key words. The total volume of articles with Abstracts and list of references should be at list 5 and not more than 12 pages (A4 format).

The articles must be printed on the standard typing paper (A4 format). Typeface – Times New Roman, Cyrillic, AcadNusx. Fonts size – 12, line spacing – 1, 5; margins: top and bottom – 2,5cm, left – 3cm; right – 1, 5. The articles must be followed by the list of references. The list of references is located at the end of articles. All references cited in the text must be listed. References are numbered in the text by numbers given in the square brackets. In the case of necessity the numbers are repeated throughout the text. The list of references should be arranged alphabetically in accordance with the surname of the first author and include: authors surname and initials, name of the Journal (book), year of publication, volume, number, and the first and the last pages. In the case of book the place and publisher should be provided. The list of references includes: Georgian, Cyrillic and Latin scripts.

Articles should be presented in the printed form and on CD as electronic version. It is also possible to send articles by email.

Black and white graphics should be submitted in MS Excel format, the other black and white drawings can be submitted in the form of JPG files.

The print of color graphics or photos needs the special permission of Journal Editorial board.

In the beginning of the article, should be listed the authors and their place of work.

Manuscript must be signed by all authors. The contact information (phone number and e-mail of corresponding author) should be indicated.

Printing of articles in the journal is provided by the expense of the authors.

Contact information:

Nino Zhvania: Tel: (+995 551) 44 90 94; E-mail: nina.zhvania27@gmail.com

Khatuna Kaladze: Tel: (+995 593) 14 96 26; E-mail: khatunakaladze@gmail.com

khatudoc@yahoo.com

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал **“Actual Topics on Women’s Health”** является рецензируемым, многопрофильным журналом, публикующим статьи, по вопросам женского здоровья и его обеспечения. Статьи в журнале публикуются на Английском и Русском языках. В любом случае статьи должны сопровождаться резюме на Английском, Русском и Грузинском языках (не более 200 слов). Статьи должны быть напечатаны на стандартной бумаге для печатанья (А4 формата). Для печатанья следует использовать шрифты Times New Roman, Cyrillic, AcadNusx. Размер фонта – 12, интервал между строками – 1,5 см, верхние и нижние поля – 2,5 см, справа – 1,5 см, слева – 3см. Содержание статей и резюме должно быть строго идентичным и содержать: введение, цель работы, методы исследования, результаты, обсуждение, выводы, 4-6 ключевых слов. Общий объем статей, включая резюме и список использованной литературы, должны составлять не меньше 5 и не больше 12 страниц (А 4 формат). Статьи должны сопровождаться списком использованной литературы. Вся цитированная литература должна быть приведена в списке. Список использованной литературы должен находиться в конце статьи. Вся цитированная литература должна быть указана в тексте соответствующим номером в квадратных скобках. В списке литературы должны быть указаны фамилии и инициалы имен авторов, название журнала, книги, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц. В случае книги должны быть указаны город и название издательства. В списке литературы сперва должны быть указаны грузинские источники, затем русские и латыноязычные. Статьи для печатанья в журнале должны представляться в напечатанном виде и на компакт диске виде электронной версии, а также можно переслать работы по электронной почте. Черно-белые графики должны быть представлены в виде файлов формата MS Excel; другие черно-белые рисунки в виде файлов формата JPG. Для печатанья цветных графиков и рисунков необходимо специальное разрешение редакционной коллегии. В начале статьи должны быть указаны авторы статьи и их место работы. Статья должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться контактной информацией одного из соавторов (номер телефона, адрес Электронной почты).

Печатанье статей в журнале осуществляется за счет авторов.

Контактная информация:
Нино Жвания: (+995 551) 44 90 94; E-mail: nina.zhvania27@gmail.com
Хатуна Каладзе: (+995 593) 14 96 26; E-mail: khatunakaladze@gmail.com, khatudoc@yahoo.com

ინფორმაცია ავტორებისთვის

ჟურნალი **“Actual Topics on Women’s Health”** წარმოადგენს რეცენზირებად, მრავალპროფილიან ჟურნალს, რომელშიც იბეჭდება სტატიები ქალის ჯანმრთელობისა და ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ.

სტატიები ჟურნალში იბეჭდება ინგლისურ და რუსულ ენებზე. ნებისმიერ შემთხვევაში, სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმეები ქართულ, რუსულ და ინგლისურ ენებზე (არა უმეტეს 200 სიტყვისა).

ტექსტი უნდა დაიბეჭდოს სტანდარტულ საბეჭდ ქაღალდზე (A 4 ფორმატი). დასაბეჭდად გამოყენებულ უნდა იქნას ფონტები: Times New Roman, Cyrillic, AcadNusx. შრიფტის ზომა – 12, ინტერვალი სტროფებს შორის – 1,5სმ; ტექსტის ზედა და ქვედა საზღვრები – 2,5 სმ; მარჯვენა საზღვარი – 1,5 ხოლო მარცხენა – 3სმ. სტატიის და რეზიუმეს შინაარსი უნდა იყოს მკაცრად იდენტური და მოიცავდეს: შესავალს, კვლევის მიზანს, კვლევის მეთოდებს, მიღებულ შედეგებს და მათ განხილვას, დასკვნებს და 4–6 საკვანძო სიტყვას. სტატიის საერთო მოცულობა (რეზიუმეების და გამოყენებული ლიტერატურის ჩათვლით), არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და არ უნდა აღემატებოდეს 12 გვერდს (A 4 ფორმატი).

სტატიებს უნდა ახლდეს გამოყენებული ლიტერატურის სია. ციტირებული ლიტერატურა უნდა იყოს მითითებული ტექსტში, ნუმერაციეს შესაბამისად, კვადრატულ ფრჩხილებში. ლიტერატურის სიაში უნდა იყოს მითითებული ავტორების გვარები და მათი სახელების ინიციალები, ჟურნალის (წიგნის) სახელწოდება, გამოცემის წელი, ტომი, ნომერი, პირველი და ბოლო გვერდები. წიგნის შემთხვევაში აუცილებელია ქალაქის და გამომცემლობის მითითება. გამოსაქვეყნებელი სტატიები რედაქციაში მოწოდებული უნდა იყოს აკრეფილი ტექსტის და კომპაქტ დისკზე შენახული ელექტრონული ვერსიის სახით, ასევე შესაძლებელია მასალის ელექტრონულ ფოსტაზე გამოგზავნა.

ტექსტში გამოყენებული შავ-თეთრი გრაფიკები წარმოდგენილი უნდა იყოს MS Excel ფაილის, ხოლო შავ თეთრი სურათები – jpg ფაილის სახით. ფერადი გრაფიკების და სურათების დაბეჭდვას ესაჭიროება ჟურნალის სარედაქციო კოლეგიის სპეციალური ნებართვა. სტატიის დასაწყისში განთავსებული უნდა იყოს მისი ავტორების და მათი სამუშაო ადგილის ჩამონათვალი.

სტატიები ხელმოწერილი უნდა იყოს ყველა ავტორის მიერ და უნდა ახლდეს საკონტაქტო პირის (ერთერთი თანაავტორის) საკონტაქტო ინფორმაცია (ტელეფონი, ელ–ფოსტა).

სტატიები ჟურნალში იბეჭდება ავტორების ხარჯით.

საკონტაქტო ინფორმაცია:
ნინო ჟვანია: (+995 551) 44 90 94; nina.zhvania27@gmail. com
ხათუნა კალაძე: (+995 593) 14 96 26; khatudoc@yahoo.com, khatunakaladze@gmail.com

CONTENTS СОДЕРЖАНИЕ სარჩევი Р