



LĀTVIJAS UNIVERSITĀTES
ZINĀTNISKIE RĀKSTI
ACTA UNIVERSITATIS LATVIENSIS

643

ZINĀTNISKIE RĀKSTI, IV
MEDICĪNA, II

SCIENTIFIC PAPERS, IV
MEDICINE, II

University of Latvia

**SCIENTIFIC PAPERS, IV
MEDICINE, II**

Māra Pilmane (ed.)

Volume 643

Rīga 2001

Latvijas Universitāte

ZINĀTNISKIE RAKSTI, IV MEDICĪNA, II

Māras Pilmanes redakcijā

643. sējums



Rīga 2001

Latvijas Universitātes Zinātniskie raksti, IV. Medicīna, II/
Dr. habil. med., profesores M. Pīlmanes redakcijā:
LU Zinātniskie raksti. – Rīga: LU, 2001., 280 lpp.

15

ISSN 1407-2157

Redkolēģija:

- M. Pīlmane,** Latvijas Universitāte un LU Medicīniskās pēcdiploma izglītības institūts
- N. Sjakste,** Latvijas Universitāte un Latvijas Organiskās sintēzes institūts
- A. Martinsons,** Latvijas Medicīnas akadēmija un BOVAS Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
- V. Pīrāgs,** Latvijas Universitāte un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
- J. Priedkalns,** The Permanent Mission of Latvia to the United Nations, New York, USA
- P. Alberts,** Biovitrum, Sweden

© Latvijas Universitāte, 2001

Reģ. apl. N° 2-0266. Metiens 300 eks.

Literārās redaktore: Ilze Audriņa, Lūcija Paegle

Korektore Ināra Balode

Iespiests tipogrāfijā N. I. M. S. Pērnavas ielā 47/3

SATURS

- Bukovskis M., Taivāns I., Mauliņš E., Kumsāre M., Lūkins A., Grāve Z.**
Efficacy and Tolerability of the Theophylline Versus Zafirlukast and Placebo in Mild to Moderate Asthma 9
- Enģelis A., Mozgis Dz., Pilmane M.**
Local Neuroimmunoendocrine System in Children with Colon Dysmotility 29
- Jurka N., Taivāns I., Šķesteris A., Bukovskis M., Strazda G.**
Šūnu spektrs, antioksidantu līmenis un oksidatīvais statuss inducētajās krēpās nesmēķējošiem un smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem 43
- Kurjāne N., Kiršfinks M., Hagina E., Sočņevs A.**
Long-Term Impact of Radiation on Plasma Concentrations of Cytokines (Il-1 and Il-6) and Adhesion Molecules (Icam-1 and P-Selectin) in Chernobyl Clean-up Workers from Latvia 64
- Leice A., Brūvere R., Gabruševa N., Heisele O., Balodis V.**
Evaluation of Chernobyl Accident Late Health Effects by Hematological and Clinical Biochemistry Tests 76
- Ozola Z., Kokare M.**
Invalidu integrācija vispārīglobojošās skolās – medicīniska, psiholoģiska vai pedagoģiska problēma? Fiziski un garīgi atpalikušu bērnu integrācijas pieredze privātajā pamatskolā "Patnis" 85
- Pilmane M., Babjoniševa A., Forsgren S.**
Astmatiku bronhu sienas jaukto dziedzeru intervācija 95
- Pilmane M., Žvigure A., Kjörrell U., Forsgren S.**
Neuropeptide Expression in the Lungs in Tuberculosis and Sarcoidosis – Comparisons with Non-Specific Lung Diseases and Irradiated Lungs 121
- Pļaviņa L., Jukmane D., Umbraško A.**
Kadetu funkcionālo spēju un ķermeņa uzbūves raksturojums 141
- Rostoka D., Brāzma D., Kroiča J., Kuzņecova V., Reinis A., Rozenblats A.**
Epidemiological Study of Caries and Cariogenic Micro-organisms in Young Adult Population in Latvia 153

11. **Sauka M., Lie G.T.**
Ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficēto personu viedoklis
par HIV infekcijas diagnostikas un konsultācijas procesu Latvijā 164
12. **Skļarevičs V., Vētra J., Kalniņš I., Kasvande Z.**
Pirmsskolas vecuma bērnu kāju morfoloģiskās īpatnības 184
13. **Schumacher G.-H.**
Teratology in Cultural Documents and Today 194
14. **Tamane R., Pilmane M., Jemeljanovs A.**
Liellopu olnīcu dzeltenā ķermeņa morfofunkcionāls raksturo-
jums grūsnības un cistveidīgās deģenerācijas laikā 214
15. **Viksna A.**
Profesors Pauls Stradiņš Medicīnas fakultātes dekāna postenī 231
16. **Zaķis J.**
Medicīnas filosofija 256
17. **Žilevica A., Vingre I.**
Methicillin Resistance in Staphylococci 269

IEVADVĀRDI

Latvijas Universitātes Zinātniskajos rakstos ir atgriezies *medicīna*. Atgriezies, lai ar savu klātbūtni bagātinātu citus un citu saimē bagātinātos pati. Un te nu ir daļa no paveiktā. Tas ir veikums, ko devuši daudzi, kam šī nozare ir tuva un mīļa, kam tā ir ne tik daudz “maizes darbs”, cik viņu sūtība, sirdslieta. Šī vienotība stāv pāri visam tam, kas ikdienā cilvēkus dala pēc dažādām citām pazīmēm.

Savu vārdu ieguvusi kā apliecinājumu savai pirmatnējai sūtībai – *ārstniecībai, dziedniecībai*, medicīna ir centusies kļūt par “objektīvu” zinātni un oficiāli tādu statusu jau sen ieguvusi. Tādu to savā saimē ir pieņēmušas citas zinātnes, pat visortodoksālākās, kuras dēvējam par eksaktajām zinātnēm. To pazīme ir stingri definēts pētījumu objekts un objektīvas tā pētīšanas metodes.

Jau vārda *objekts* etimoloģija rāda (lat. *obiectum* – priekšmets), ka tas ir kaut kas nedzīvs, pētniekam pilnīgi pakļāvīgs, bez savas gribas un savas attieksmes pret notiekošo. To pētīt *objektīvi* var tikai bezkaislīgs un nedomājošs mēraparāts. Ja cilvēkam kā objektam objektīvais termometrs uzrāda temperatūru virs “objektīvi” noteiktās normas, tad viņš tiek objektīvi klasificēts kā slimš. Nav taču nozīmes diskutēt ar ārstu, jo ne jau viņa spēkos ir mainīt “objektīvo” realitāti.

Nu par slimo nosauktais cilvēks meklē dziednieku (vislabāk “objektīvi” nesertificēto), kas iedrošinās viņu novērtēt pilnīgi subjektīvi.

Vai tas nozīmē, ka medicīniski sagatavoto ārstu neinteresē cilvēks kā subjekts, bet gan tikai objektīvā slimība? Jau Aristotelis aizrādīja, ka aprūpējamais taču ir indivīds, bet ne slimība. Vai notikušo var vērtēt kā medicīnas aiziešanu pa nepareizo ceļu? Pa ceļu, kuru tai iezīmēja objektīvizētās dabaszinātnes, kura spilgti liecinieki ir līdz šodienai vairs neizdzīvojušās jatroķīmija un jatrofizika, bet kurā ir uzplaukusi dabaszinātnieciskā objektu pētītāja *anatomija*. Protams, ka nē, jo ir taču sasniegts tik daudz, kas sevi ir apliecinājis kā ļoti pozitīvs un nozīmīgs ne tikai objektiem, bet arī individuālajiem subjektiem. Cilvēks tiek sekmīgi apstrādāts ar ķīmikālijām kā jebkurš ķīmiķu rokās nonākušais izpētes objekts. Cilvēks tiek testēts, izmērīts un caurskatīts ar modernajām fizikālajām metodēm kā jebkurš dabā (pamatā nedzīvajā) sastopamais objekts. Un cilvēks tiek ķirurģiski “remontēts” kā jebkurš mehānisms. Sekmīgi savu darbu pieprot gan seksķirurģi, gan arī neiroķirurģi, veiksmīgi novēršot dabas pieļautās kļūdas cilvēka konstruēšanā

un montāžā. Un nevar taču būt tālu laiks, kad šiem mehāniķiem pievienosies dažādu “nozaru” (precīzāk – orgānu, audu, šūnu) inženieri, jo gēnu inženieri jau ir savam darbam sagatavojušies. Padomju laikā taču jau runājām arī par literātiem kā par cilvēku dvēseļu inženieriem, resp., par kaut ko līdzīgu psihoķirurgiem. (Var tikai pabrīnīties par to, ka, neatzīstot nemateriālās psihe eksistenci, tika lietots tās grieķiskā nosaukuma pārlikums “padomju” valodā – *душа, dvēsele.*)

Sasniegtais vienmēr jāciena. Tikai tas var būt drošs pamats turpmākajam. Tāpēc var sapņot tikai par vienu – par medicīnas lielāku pievēršanos humanitārajam, subjektīvajam, individuālajam, antropocentriskajam un pat egocentriskajam, par somatiskās pieejas papildinājumu ar psiholoģisko. Redzot to jau notiekam, arī es, kā viens no zinātņu nozaru un zinātnieku savstarpējā nodalīšanā ar spēku ierautajiem, ar gandarījumu pieņemu aicinājumu dot savu ieguldījumu, ko pagaidām gan spēju uztvert tikai kā aicinājumu pievērsties citviet pasaulē jau pazīstamajiem medicīnas filosofiskajiem aspektiem un uzrakstīt šos, pēc manām domām, uz sekmīgu turpmāku sadarbību cilvēku un tautas labā kā internacionālā, tā arī nacionālā mērogā aicinošos ievadvārdus. To daru ar pārliecību, ka savējie šo aicinājumu sapratīs, bet citi to vienkārši neizlasīs, un tāpēc viņu uzbrukumus es, cerams, nesaņemšu.

Juris Zaķis, profesors,
LU rektors no 1987. –2000. gadam.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE THEOPHYLLINE VERSUS ZAFIRLUKAST AND PLACEBO IN MILD TO MODERATE ASTHMA

Māris Bukovskis, Immanuel Taivāns, Egils Mauliņš,
Māra Kumsāre, Ainārs Lūkins, Zanda Grāve

University of Latvia. Faculty of Medicine
Department of Pulmonology and Allergology,
P. Stradins' Clinical University Hospital

Ievads

Monoterapija ar inhalējamiem kortikosteroīdiem bieži nespēj nodrošināt pilnīgu astmas simptomu kontroli. Šo pacientu ārstēšanā lieto dažādus kombinētās terapijas variantus: inhalējamo kortikosteroīdu devas palielināšanu, garas darbības beta2-agonistu, teofilīna vai jauno pretiekaisuma līdzekļu – leukotriēnu receptoru antagonistu pievienošanu. Pašlaik ir ļoti maz pētījumu, kas salīdzina dažādu kombinēto ārstēšanas režīmu efektivitāti pacientiem ar vidēji smagu bronhiālo astmu.

Metodes

Šajā randomizētajā dubultaklajā pētījumā tika salīdzināts lēnas iedarbības teofilīns 350/500 mg un jaunās paaudzes pretastmas medikaments – leukotriēnu receptoru antagonists zafirlukasts 20 mg 2 reizes dienā pacientiem ar vidēji smagu bronhiālo astmu, kuri jau lieto inhalējamus kortikosteroīdus. Iekļaušanas kritēriji: 18–60 gadus veci nesmēķējoši vīrieši un sievietes, kuriem astmas simptomi ir katru dienu vai vairākas reizes nedēļā, FEV1 60–80% no vecuma normas, FEV1 reversibilitāte vismaz 15% 15–20 minūtes pēc 200 mkg salbutamola inhalācijas un maksimālā inhalējamo kortikosteroīdu deva 1000 mkg/diennaktī.

Pēc ievada jeb “teofilīna titrēšanas” perioda pacienti, kam teofilīna koncentrācija asinīs sasniedza atbilstošu līmeni 7,5–17,5 mg/l, tika randomizēti ārstēšanai ar teofilīnu 350/500 mg vai zafirlukastu 20 mg 2 reizes dienā.

Rezultāti

FEV1%, salīdzinot ar izejas līmeni, ievērojami samazinājās 12 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma ($p < 0,05$). FEV1% samazināšanās placebo grupā sasniedza statistisku ticamību 3 nedēļas pēc randomizācijas ($p < 0,05$). Absolūtais PEF placebo grupā ticami samazinājās pēc 12 nedēļām ($p < 0,05$). Zafirlukasta un placebo grupā mēs novērojam PEF% samazināšanos, kas sasniedza statistisku ticamību ārstēšanas 3. un 12. nedēļā. Interessants fakts, ka beta2-agonistu patēriņš zafirlukasta grupā bija mazāks nekā teofilīna grupā 12 nedēļas ($p < 0,01$) un placebo grupā 9 un 12 nedēļas ($p < 0,05$) pēc ārstēšanas uzsākšanas. 17,6% no pacientiem pārtrauca piedalīšanos pētījumā teofilīna blakusefektu dēļ.

Secinājumi

Ārstēšana ar teofilīnu, iespējams, ir efektīvāka astmas simptomu un plaušu funkcijas kontroles ziņā. Turpretī ārstēšana ar zafirlukastu saistīta ar mazāku beta2-agonistu patēriņu. Pagarinātas iedarbības teofilīns ir vismaz tikpat efektīvs astmas ārstēšanā kā leukotriēnu receptoru antagonists zafirlukasts pacientiem ar vidēji smagu bronhiālo astmu, kas lieto inhalējamus kortikosteroīdus.

Introduction

During last two decades inhaled glucocorticoids has become a cornerstone of bronchial asthma treatment. (Busse, 1993) Inhaled steroids reduce inflammation in bronchial mucosa and prevent bronchial remodeling in asthma patients. Inhaled glucocorticoids are the most effective agents in controlling symptoms of asthma and in preventing exacerbations (Juniper, 1990; Van Essen-Zandvliet, 1992; Barnes, 1995).

However inhaled corticosteroids alone can't totally control asthma symptoms and inflammation in bronchial mucosa, especially in patients with moderate and severe asthma despite the use of high-dose inhaled steroids. During last five years symptom control and improvement of quality of life has become one of the main goal of bronchial asthma management.

If inhaled corticosteroids alone fail to control asthma additional medications have to be added to the therapy regimen. Current guidelines recommend adding of long-acting beta 2-agonist like salmeterol

or formoterol to the inhaled corticosteroids. Recent evidence suggests that leukotriene receptor antagonists (zafirlukast, montelukast) can also be useful in conjunction with inhaled steroids. Inhaled corticosteroids poorly suppress cysteinyl leukotrienes production in bronchial mucosa. (Dworski, 1994) Leukotriene receptor antagonists can be used as additional therapy in patients with moderate persistent according to last GINA (Global Initiative for Asthma) asthma treatment recommendations. (GINA Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, 1998)

Theophylline is also recommended as asthma controller agent in combination with inhaled corticosteroids (Fireman, 2000). It turns out that theophylline is not only effective as bronchodilator but also have an antiinflammatory and immunomodulatory effect (Kidney, 1995). Treatment with theophylline results in decrease of number of activated EG2-positive and total eosinophils beneath the epithelial basement membrane (Sullivan, 1994). Theophylline, even in low plasma concentrations, inhibits the late asthmatic reaction following allergen challenge. Antiinflammatory effect realizes through the inhibition of cytokine synthesis and release, inhibition of inflammatory cell activation and microvascular leakage, and the prevention of airway hyperresponsiveness induced by airway inflammation. (Barnes, 1994) (Lagente, 1995) (Scordamaglia, 1998) Theophylline attenuates the late phase reaction and airway responsiveness to histamine through inhibiting of eosinophil hemotaxis to bronchial mucosa (Horiguchi, 1999).

The addition of low-dose theophylline to inhaled steroids is less expensive and equally effective way of asthma symptoms control than increasing the dose of inhaled corticosteroids (Evans, 1997) (Ukena, 1998).

Several clinical trials in patients with bronchial asthma have confirmed the antiasthmatic effect of zafirlukast giving improvement of pulmonary function and the reduction of symptoms (Fish, 1995). Zafirlukast is a highly selective and potent competitive antagonist of cysteinyl leukotrienes (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) at the specific cysteinyl leukotriene receptors (Cys LT_1) on human airway smooth muscles (Krell, 1990) Zafirlukast inhibits airway edema formation, eosinophil accumulation in bronchial mucosa and has rapid bronchodilator effect (Hui, 1991; Nathan, 1996; Bateman, 1997). Zafirlukast proved to be

well tolerated revealing the incidence of adverse events comparable to placebo (Zafirlukast prescribing information, 1998). Treatment with zafirlukast (40 mg b.i.d.) showed as well a significant improvement of lung function parameters as asthma symptoms even in patients with moderate and severe bronchial asthma using high doses of inhaled steroids. Zafirlukast improves pulmonary function and asthma symptoms, and reduces the risk of exacerbations in patients who aren't adequately controlled with high-dose inhaled corticosteroids (Centanni, 2000; Virchow, 2000).

The use of slow release theophylline is limited by frequently observed adverse events. According to other trials theophylline has narrow therapeutic window, need to monitor drug levels, frequent reports of serious adverse reactions, and potential for drug interactions with numerous commonly used medications (Nasser, 1993; Stoloff, 1994; Kamada, 1996). Nevertheless, its low cost and ease of administration offer advantages over other effective long-term maintenance medications (Nassif, 1981; Weinberger, 1998). The recommended target serum concentration is 10 to 15 mg/L and this concentration commonly is not associated with systemic adverse events (National Asthma Education and Prevention Program, 1997).

We didn't find similar comparative trials in the available English language literature between theophylline and leukotriene receptor antagonists in patients treated with inhaled corticosteroids. There are very few clinical trials comparing other combined therapy regimens, e.g. for example leukotriene receptor antagonists and long acting beta2-agonists. We have some evidence that adding of salmeterol long acting beta2-agonist to inhaled corticosteroids is more effective than adding of theophylline and associated with less adverse events (Davies, 1998).

The main goal of this clinical trial was to compare the effectiveness of slow release theophylline and leukotriene receptor antagonist zafirlukast in patients with moderate bronchial asthma using inhaled corticosteroids.

Methods

Ethics

The clinical trial was carried out in accordance with ICH-GCP-Guidelines, local drug laws and the Declaration of Helsinki. Local Ethics Committee and State Drug Agency approved the trial. All patients before enrollment in the study gave written informed consent. Women of childbearing age without effective contraception, pregnant or nursing women and children under age of 18 weren't enrolled in the study.

Study patients

This randomized double-blind placebo-controlled parallel group study was a part of multicenter phase IV study conducted in different Europe countries to compare slow release theophylline and new generation anti-asthmatic medication – leukotriene receptor antagonist zafirlukast in patients with moderate bronchial asthma also using inhaled corticosteroids.

Male and female nonsmokers from 18 to 60 years of age were enrolled in the study if they met the following criteria: symptoms of bronchial asthma daily or several times a week (step 2–3 WHO), FEV1 between 60 and 80% of predicted value at least 6 hours after last beta2-agonist inhalation, reversibility of at least 15% of FEV1 within 15–20 min after the inhalation of 200 µg of salbutamol, permanent dose of inhaled corticosteroids (max. 1000 µg/day).

Exclusion criteria were age under 18 or over 60 years; oral corticosteroids 4 weeks prior to and/or during the trial; smoker within the last 6 months; animal and pollen allergy; known allergic reaction to the investigation products or any of its inactive ingredients; need of excluded concomitant medication (beta blockers, systemic corticosteroids, cromones, leukotriene receptor antagonists or biosynthesis modifiers, inhaled and/or oral long acting beta2-agonists, theophylline except trial medication, anticholinergics, antihistamines, allopurinol, diuretics, calcium channel blockers, antacida, antibiotics (during run-in phase and later than day 99), anticoagulants, antidepressiva, barbiturates, cimetidine, carbamazepine); women of child-bearing age without effective contraception; pregnancy or nursing; acute or chronic serious disease (myocardial infarction, instable angina pectoris, decompensated heart failure (NYHA III and IV), cardiomyopathy, tachyarrhythmia, gastro- and/or duodenal ulcer, hyperthyreosis, severe hypertension

(BP_{diast} > 115 mmHg), known severe renal insufficiency, seizures, existing malignancy, known HIV infection); addiction to alcohol, drugs or medication, participation in other clinical trials within last 30 days.

Study design

The trial started with 4-week “theophylline titration” period. During 2-week run-in period patients were treated with theophylline 350 mg bid. On second visit the blood sample was taken for measurement of serum theophylline concentration. If concentration didn’t reach acceptable limits of 7,5–17,5 mg/L theophylline doses was elevated to 500 mg bid and additional serum theophylline measurement was performed a week later (3rd visit). If theophylline level exceeded 17,5 mg/l the patient was withdrawn from the study to avoid unwanted adverse events due to theophylline overdose. Low theophylline plasma concentration <7,5 mg/l after large dose theophylline treatment was served as an exclusion criteria. Only patients with >15% improvement of FEV1 were randomized to further treatment after 4 week run-in period.

After run-in phase and randomization patients were divided into three groups for 12 weeks long double blind treatment with theophylline 350/500 mg bid, zafirlukast 20 mg bid or placebo (Fig. 1). Randomization was carried out using computerized techniques by the sponsor’s Klinge Pharma GmbH Department of Biostatistics.

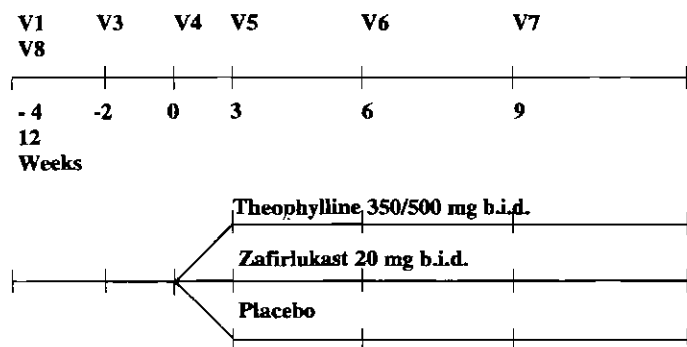


Figure 1. 12 week trial design to compare two treatment regimens with slow release theophylline 350/500 mg and zafirlukast 20 mg b. i. d. in patients with moderate asthma treated with inhaled corticosteroids.

During run-in phase and treatment period patients recorded on daily record card (DRC) morning peak expiratory flow rate (mPEF), asthma symptoms (asthma attacks during daytime, nighttime awakenings, cough, dyspnoe, wheezing) and beta-agonist use. Bronchial asthma symptoms were assessed using symptom scale 0–3 (0 – no symptoms, 1 – mild, 2 – moderate, 3 – severe symptoms) for each asthma symptom and total symptom score. Pulmonary function measurements were made on visit 1 and visits 4 to 8 using Jaeger Masterscreen MS Pneumo spiograph. Patients physical examination, complete blood count, blood biochemistry and urine screening test for protein were conducted on visit 1 and 8. Blood theophylline concentration was controlled during all treatment period (4th–8th visit).

Demographic and baseline characteristics

Both nor sex and age, nor height and weight differed significantly between treatment groups (Table 1).

Table 1. Patients demographic characteristics

| | Theophylline group 350/500 mg bid (average±delta) | Zafirlukast group 20 mg bid (average±delta) | Placebo group (average±delta) |
|--------------------|---|---|----------------------------------|
| Patients | 9 | 8 | 5 |
| Age (years) | 41,1±8,9 | 45,1±11,0 | 45,4±7,1 |
| Weight (kg) | 73,8±8,7 | 71,0±14,1 | 74,0±15,3 |
| Height (cm) | 171,7±6,1 | 169±5,7 | 167±19,8 |
| Gender (man/woman) | 4/5 | 3/5 | 1/4 |
| ICS doses (µg/day) | 872±538 | 769±353 | 990±751 |

Baseline asthma characteristics on 4th visit were statistically similar between groups (Table 2).

Table 2. Patients status before treatment ($p > 0,05$)*

| | Theophylline group 350/500 mg bid (average \pm delta) | Zafirlukast group 20 mg bid (average \pm delta) | Placebo group (average \pm delta) |
|----------------------------|---|---|--|
| FEV1 L | 3,11 \pm 0,82 | 2,72 \pm 0,50 | 2,82 \pm 1,18 |
| FEV1% | 90,0 \pm 11,7 | 85,6 \pm 9,9 | 93,5 \pm 8,6 |
| PEF L/min | 496 \pm 99 | 401 \pm 96 | 382 \pm 145 |
| PEF% | 103,2 \pm 10,3 | 88,7 \pm 14,2 | 87,1 \pm 11,3* |
| Asthma attacks/week | 0,90 \pm 1,02 | 0,88 \pm 2,10 | 1,40 \pm 3,89 |
| Night time awakenings/week | 2,78 \pm 2,10 | 3,63 \pm 3,30 | 3,00 \pm 5,12 |
| β 2-agonists/week | 5,33 \pm 6,10 | 13,88 \pm 10,10 | 27,00 \pm 31,57* |
| Total symptom score | 0,96 \pm 0,40 | 0,92 \pm 0,40 | 0,53 \pm 0,47 |
| Serum theophylline (mg/L) | 9,3 \pm 1,4 | 11,5 \pm 2,1 | 12,9 \pm 4,0 |

Safety assessments

Adverse event registration during visits and blood laboratory testing, physical examination and theophylline serum concentration measurements were used to evaluate the safety of the treatment.

Compliance

Patient compliance was assessed by counting of remaining capsules of trial medicine and by measuring theophylline serum concentration during run-in phase and treatment period in theophylline group.

Statistical analysis

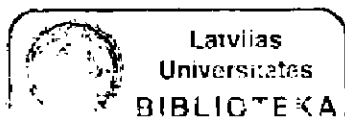
Paired T-test was used to assess statistical significance of data difference between treatment groups.

Results

Of 34 patients screened for the trial, 24 were randomized for treatment and 21 completed 12 weeks of treatment period. 6 (17,6%) patients were withdrawn from the study during run-in phase due to adverse events to theophylline, 3 patients due to low theophylline serum concentration ($<7,5$ mg/l) even with "high doses" treatment (500 mg b.i.d.), 1 patient was lost of follow up. 7 patients reached therapeutic theophylline serum concentration after they were switched from low dose with 350 mg b.i.d. to high dose treatment with 500 mg b.i.d.

Pulmonary function

There was no difference in relative FEV1% among all three treatment groups after randomization. However we found significant decrease of FEV1% from baseline in placebo group after 3 weeks of treatment ($p<0,05$) (Fig. 2). In absolute values difference in FEV1 reached statistical significance between theophylline and placebo group after 12 weeks of therapy ($p<0,05$) (Fig. 3). Mean absolute FEV1 change from baseline reached statistical significance in placebo group 3 weeks after randomization $-0,28\pm0,19$ L ($p<0,05$). (Fig. 4).



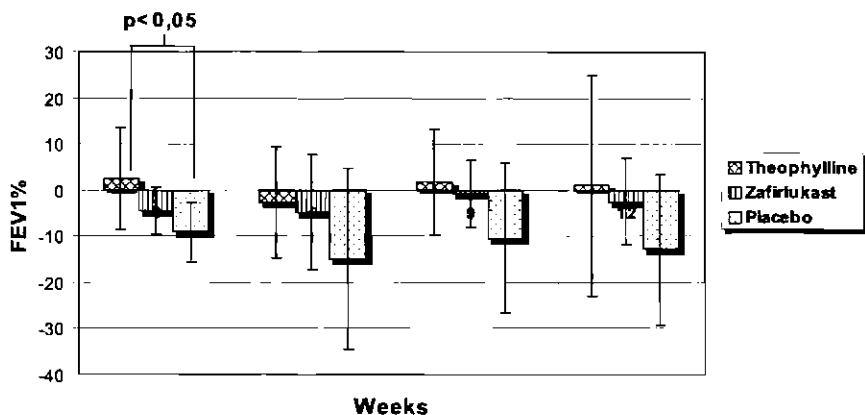


Figure 2. Mean change of FEV1% from baseline during 12 week treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. and placebo. Statistically significant FEV1% change difference between theophylline and placebo group comparing to baseline data 3 weeks after randomization ($p < 0,05$). FEV1 expressed as mean percentage of baseline $\pm \Delta$.

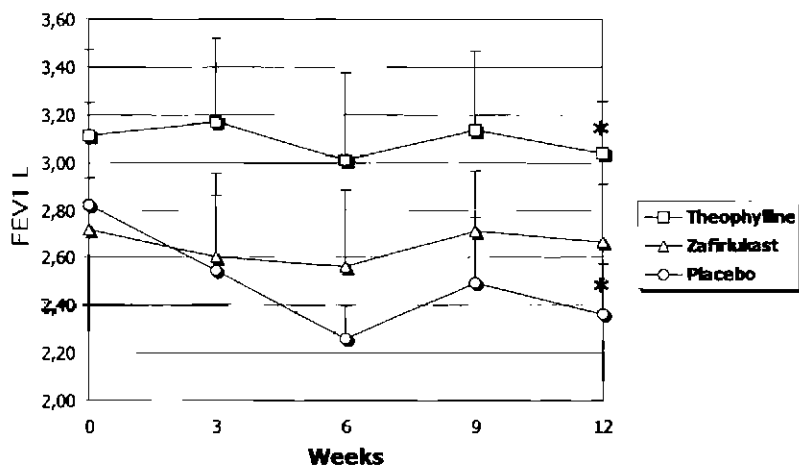


Figure 3. Mean change of FEV1 during 12 weeks of treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. or placebo. Statistical significance between theophylline and placebo group 12 weeks after randomization (* $p < 0,05$). FEV1 expressed as mean absolute value $\pm \Delta$.

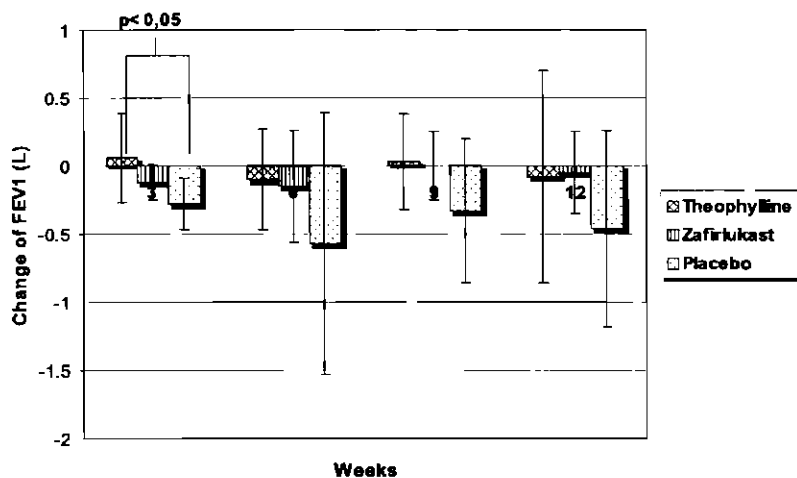


Figure 4. Mean change of FEV1 (L) from baseline during 12 weeks of treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. or placebo. Statistically significant absolute FEV1 change difference between theophylline and placebo group comparing to baseline data 3 weeks after randomization ($p < 0,05$). FEV1 expressed as mean change of baseline $\pm \Delta$.

Absolute PEF values decreased in placebo group significantly after 12 weeks of treatment ($p < 0,05$). Morning PEF% improvement was maintained during subsequent 12 weeks of therapy in slow release theophylline group. We observed decrease of PEF% in zafirlukast and placebo group compared to theophylline group which became statistically significant after 3 and 12 weeks of treatment ($p < 0,05$). (Fig. 5)

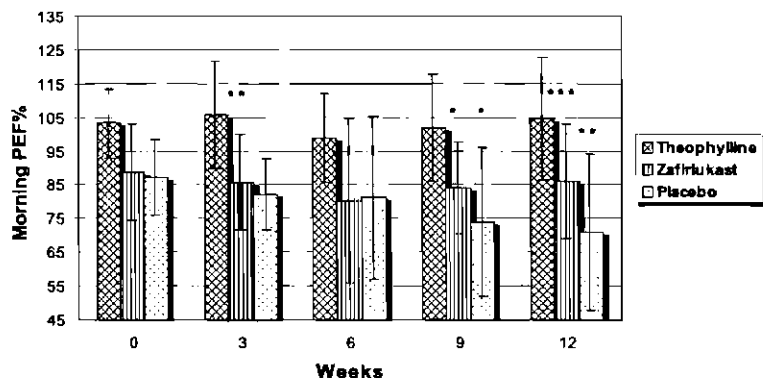


Figure 5. Mean change of PEF% during 12 week treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. and placebo. Significant difference from the point of view of statistics between theophylline versus zafirlukast and placebo group 3, 9 and 12 weeks after randomization (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$). PEF expressed as mean absolute value $\pm \Delta$.

There was statistically significant drop of average PEF by 7,8% in zafirlukast group 12 weeks after randomization ($p < 0,05$). Similar tendency was observed also in placebo group but it didn't reach statistically significant level. (Fig. 6).

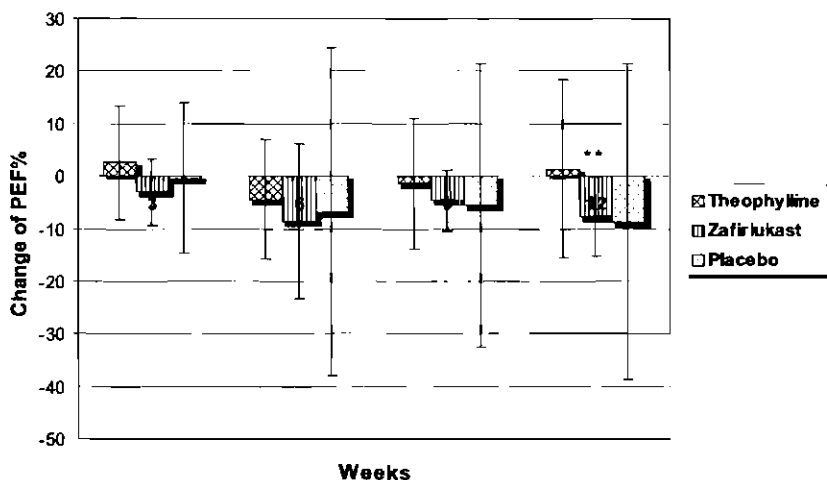


Figure 6. Change of PEF% from baseline during 12 week treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. or placebo. Statistically significant difference of mean change from baseline between theophylline and zafirlukast group 12 weeks after randomization (* $p < 0,05$). PEF expressed as mean percentage change from baseline $\pm \Delta$.

Rescue beta2-agonist use and asthma symptoms

Need for beta2-agonist use additionally decreased after 12 weeks of treatment in zafirlukast group ($p < 0,05$) but didn't change in other groups. Beta2-agonist became significantly less consumption in zafirlukast group than in theophylline and placebo group after 12 weeks of treatment ($p < 0,01$) and after 9 and 12 weeks of treatment ($p < 0,05$) respectively. (Fig. 7)

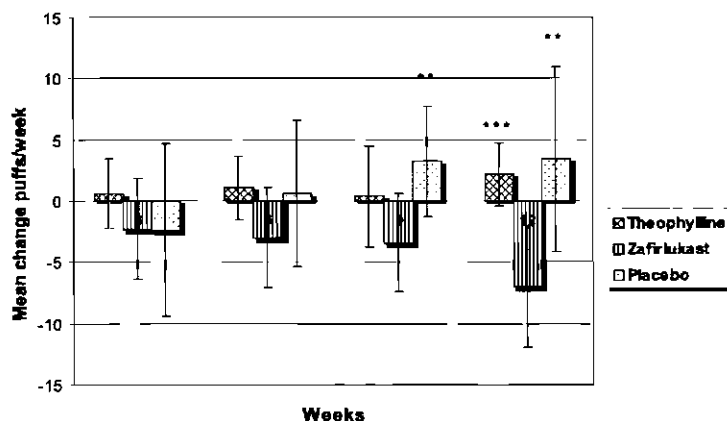


Figure 7. Change of beta2-agonist use per week during 12 weeks treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. or placebo. Statistically significant difference between zafirlukast and other therapy groups 9 and 12 weeks after treatment initialization (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$). Expressed as mean value $\pm \Delta$.

Theophylline treatment gave additional benefit in overall symptom score starting with 3rd week of therapy ($p < 0,05$). The cough rate on 3rd, 6th and 9th week of treatment with slow release theophylline was significantly lower comparing to baseline cough symptom score ($p < 0,05$). Both active treatment groups were superior than placebo group in symptom control. Theophylline was better in symptom control than zafirlukast on 6th week after the start of treatment ($p < 0,05$). (Fig. 8).

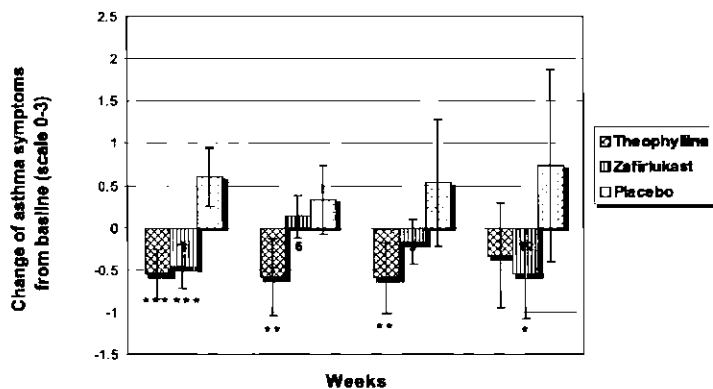


Figure 8. Change of asthma symptoms (scale 0-3) during 12 week treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg b. i. d. or placebo. Active treatment groups versus placebo group (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$). Values expressed as mean asthma symptom score change from baseline $\pm \Delta$.

Adverse events

Most frequently adverse events were observed in slow release theophylline group. Main side effects were upper dyspepsia, cardiovascular events and CNS symptoms. 6 patients during run-in phase were withdrawn from the study due to adverse events from theophylline.

Discussion and conclusions

Our results have shown that slow release theophylline is at least equally effective in controlling asthma symptoms as leukotriene receptor antagonist zafirlukast in patients with moderate bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids. Treatment with theophylline seems to be more effective in controlling asthma symptoms and gives better lung function improvement. On the other hand treatment with zafirlukast is associated with less consumption of short acting beta2-agonists as rescue medication compared to run-in phase.

Improvement of asthma symptom score after randomization in theophylline and zafirlukast group obviously is a result of additional antiinflammatory effect of both medications (Sullivan, 1994; Horiguchi, 1999; Calhoun, 1997). It is unclear about theophylline influence on such symptom like cough. Zafirlukast on the contrary hasn't any effect on cough reflex sensitivity (Dicpinigaitis, 1999).

Decrease of beta2-agonist consumption is probably associated with bronchodilator effect of zafirlukast (Hui, 1991; Nathan, 1996; Bateman, 1997).

However there is difficult to explain PEFr differences in two active treatment groups. Some previous trials at a dose of zafirlukast 20 mg twice daily didn't demonstrate better morning PEFr than in placebo group in patients with moderate or severe bronchial asthma (Spector, 1994). Objective measures of pulmonary function in other trials with zafirlukast showed only modest improvement from baseline (Fish, 1995).

Although theophylline and zafirlukast have similar influence on bronchial asthma pathogenesis (bronchodilator and antiinflammatory effect), but mechanism of action is quite different. Action of theophylline is associated with phosphodiesterase isoenzymes inhibition and increase of intracellular level of cAMP and cGMP, adenosine receptor antagonism, enhancement of catecholamine secretion and modulation of calcium fluxes, but these actions can't explain all of the

anti-asthma effects of theophylline. Theophylline like zafirlukast is classified as a bronchodilator, but relatively high doses are needed for airway smooth muscle relaxation. Lower plasma concentrations are sufficient for anti-inflammatory or immunomodulatory effects (Scordamaglia, 1998; Vassallo, 1998). Probably anti-inflammatory effect is associated with inhibition of type IV phosphodiesterase isoenzymes in inflammatory cells particularly in eosinophils and subsequent decrease of eosinophil leukocyte count and activation in airway mucosa (Sullivan, 1994; Lagente, 1995). Other mechanism is down-regulation of activated CD4+ and CD8+ lymphocytes in bronchial mucosa (Kidney, 1995). Leukotriene receptor blockade using therapeutic doses of zafirlukast (20 mg bid) wasn't sufficiently potent to reduce airway eosinophilia (Calhoun, 1995). Only very high doses of zafirlukast (160 mg bid) induced statistically significant reduction of eosinophil count after lung segmental provocation (Calhoun, 1997).

Airway eosinophilia is one of the most important factors of bronchial asthma. Antiinflammatory potency of antiasthmatic medication mostly is dependent from capability to suppress eosinophilia. The further comparative clinical trials are necessary to elucidate combined therapy influence on objective inflammation markers, for example, on airway eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness. Other explanation of theophylline superiority could be several different mechanisms of influence on asthma pathogenesis. Although importance of some allergic mediators (for example histamin) in bronchial asthma pathogenesis is well known, treatment with single mediator blocking agents (antihistamines) is ineffective. Efficacy of leukotriene receptor antagonists shows more important role of cysteinyl leukotrienes in bronchial asthma pathogenesis than histamin, but anti-leukotrienes as therapeutic agents can't be superior such universal treatment agents like glucocorticoids or may be theophylline.

In conclusion, we can notice that if tolerated slow release theophylline is at least equally and in some parameters more effective in controlling asthma than leukotriene receptor antagonist zafirlukast in patients with moderate bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids. There are no evidence that new antiasthmatic agents – leukotriene receptor antagonists are superior theophylline in steroid dependent patients. It seems more universal influence of theophylline on bronchial asthma pathogenesis may work more effectively than blockade of only one branch of arachidonic acid metabolism.

References

1. Barnes, P. J. (1995) Inhaled glucocorticoids for asthma. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 332, 13, 868–75.
2. Barnes, P. J., Pauwels, R. A. (1994 Mar) Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur. Respir. J.*, 7(3), 579–91.
3. Bateman, E. D., Aitchinson, J. A., Summerton, L., Harris, A. (1997) The early onset of action of zafirlukast (Accolate™) in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155 (4 pt 2), A663.
4. Busse, W. W. (1993) What role for inhaled steroids in chronic asthma? *Chest.*, 104, 1565–71.
5. Calhoun, W. J., Lavins, B. J., Glass, M. (1996) Effect of zafirlukast (Accolate™) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, A42.
6. Calhoun, W. J. et al. (1997) Effect of zafirlukast (Accolate™) on airway inflammation after segmental allergen challenge in patients with mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155, A662.
7. Centanni, S., Santus, P., Casanova, F., Di Marco, F., Brazzola, G., Canonica, G. W. (2000) Evaluation of the effects of zafirlukast 40 mg b.i.d. in addition to preexisting therapy of high-dose inhaled steroids on symptomatic patients with reversible respiratory obstruction: preliminary data. *Drugs. Exp. Clin. Res.*, 26(4), 133–8.
8. Davies, B., Brooks, G., Devoy, M. (1998) The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir. Med.*, 92, 256.
9. Dicpinigaitis, P. V., Dobkin, J. B. (1999) Effect of zafirlukast on cough reflex sensitivity in asthmatics. *J. Asthma*, 36(3), 265–70.
10. Dworski, R., Fitzgerald, G. A., Oates, J. A., Sheller, J. R. (1994) Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149, 953–59.
11. Evans, D. J., Taylor, D. A., Zetterstrom, O., Chung, K. F., O'Connor, B. J., Barnes, P. J. (1997, Nov) A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N. Engl. J. Med.*, 13;337(20), 1412–8.
12. Fireman, P. (2000, Sep-Oct) Combination of inhaled corticosteroids plus other medications in the management of moderate to severe persistent asthma. *Allergy Asthma Proc.*, 21(5), 315–22.

13. Fish, J. E., Kemp, J. P., Lockey, R. F., Glass, M., Hanby, L. A. et al. (1995) Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. *Clin. Therap.*, Vol. 19, 4.
14. Global Initiative for Asthma. (1998) Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Revised edition.
15. Horiguchi, T., Tachicawa, S., Kasahara, J. et al. (1999) Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma. *Respiration*, 66, 124.
16. Hui, K. P., Barnes, N. C. (1991) Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonists. *Lancet.*, 337, 1062–63.
17. Juniper, E. F., Kline, P. A., Wanzielegghem, M. A., Ramsdale, E. H., O'Byrne, P. M., Hargreave, F. E. (1990) Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroids (budesonide) on airways hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 142, 382–86.
18. Kamada, Ak., Szeffler, S. J. (1996) The role of theophylline in the treatment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 77, 1–3.
19. Kidney, J., Dominguez, M., Taylor, P. M. et al. (1995) Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, 1907.
20. Krell, R. D., Aharony, D., Buckner, C. K., Keith, R. A., Kusner, E. J., Snyder, D. W., Bernstein, P. R., Matassa, V. G., Yee, Y. K. et al. (1990) The preclinical pharmacology of ICI 204,219. A peptide leukotriene antagonist. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 978–87.
21. Lagente, V., Pruniaux, M. P., Junien, J. L., Moodley, I. (1995) Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, 1720.
22. Nasser, S. S., Rees, P. J. (1993) Theophylline: current thoughts on the risks and benefits of its use in asthma. *Drug. Saf.*, 8, 12–18.
23. Nassif, E. G., Weinberger, M., Thompson, R., Huntley, W. (1981) The value of maintenance theophylline in steroid dependent asthma. *N. Eng. J. Med.*, 304, 71.
24. Nathan, R. A., Cohn, J., Minkwitz, M. C. (1996) First dose effect of Accolate™ (zafirlukast) in patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 76, 91 Abs P6.

25. *National Asthma Education and Prevention Program.* (1997) Expert Panel Report-II. : Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Bethesda, MD, p. 53.
26. Scordamaglia, A., Ciprandi, G., Ruffoni, S. et al. (1998) Theophylline and the immune response: In vivo and in vitro effects. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 48, 238.
27. Spector, S. L., Smith, L. J., Glass, M. (1994) Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150, 618–23.
28. Stoloff, S. W. (1994) The changing role of theophylline in pediatric asthma. *Am. Fam. Physician.*, 49, 839–44.
29. Sullivan, P., Bekir, S., Gaffer, Z. et al. (1994) Anti-inflammatory effects of low dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet.*, 343, 1006.
30. Ukena, D., Harnest, U., Sakalauskas, R., Magyar, P., Vetter, N., Steffen, H., Leichtl, S., Rathgeb, F., Keller, A., Steinijans, V. W. (1998, Jul) Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Pneumologie*, 52(7), 377–84.
31. Van Essen-Zandvliet, E. E., Hughes, M. D., Waalkens, H. J., Duiverman, E. I., Pocock, S. J., Kerrebijn, K. F. (1992) Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146, 547–554.
32. Vassallo, R., Lipsky, J. J. (1998) Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo. Clin. Proc.*, Apr; 73(4), 346–54. [abstract]
33. Virchow, C. J., Prasse, A., Naya, I., Summerton, L., Harris, A. (2000, Aug) Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162(2 Pt 1), 578–85.
34. Weinberger, M., Hendeles, L. (1998) Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *Allergy: Principles and Practice*, 5th Ed, Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. CV Mosby Co, St Louis.
35. Zafirlukast prescribing information. (1998) Physicians' Desk Reference. 52nd Ed. Medical Economics Company; 3148–49.

Summary

Background

Inhaled corticosteroids alone frequently can't totally control asthma symptoms. There are different combined therapeutic approaches to manage these patients: increasing the dose of ICS, adding long acting beta2-agonists, theophylline or new class of antiinflammatory drugs – leukotriene receptor antagonists. There is very few trials comparing different combined therapy regimens in patients with moderate bronchial asthma.

Methods

In this randomized double-blind placebo-controlled parallel group study were compared slow release theophylline 350/500 mg and new generation antiasthmatic medication – leukotriene receptor antagonist zafirlukast 20 mg bid in patients with moderate bronchial asthma also using inhaled corticosteroids. Inclusion criteria were: male and female nonsmokers from 18 to 60, symptoms of bronchial asthma daily or several times a week, FEV1 between 60 and 80% of predicted value, reversibility of at least 15% of FEV1 within 1–20 min. after inhalation of 200 µg of salbutamol and maximal ICS dose 1000 µg/day.

After run-in or "theophylline titration" period patients who reached acceptable theophylline serum concentration limit 7,5 – 17,5 mg/L were randomized to further treatment with theophylline 350/500 mg, zafirlukast 20 mg bid or placebo.

Results

FEV1% significantly decreased from baseline after 12 weeks of treatment ($p < 0,05$). Mean absolute change from baseline reached statistical significance in placebo group 3 weeks after randomization ($p < 0,05$). Absolute PEF values decreased in placebo group significantly after 12 weeks ($p < 0,05$). In zafirlukast and placebo group we observed decrease of PEF% witch reached statistical significance after 3 and 12 weeks of treatment ($p < 0,05$). Interesting fact that beta2-agonist usage in zafirlukast group was less than in theophylline group after 12 weeks ($p < 0,01$) and in placebo group after 9 and 12 weeks of treatment respectively ($p < 0,05$). 17,6% of patients was withdrawn from study during run-in phase due to adverse events to theophylline.

Conclusions

Treatment with theophylline seems to be more effective in controlling asthma symptoms and gives better lung function. On the other hand treatment with zafirlukast is associated with less need for short acting beta2-agonist inhalations. Slow release theophylline is at least equally effective in controlling asthma symptoms as leukotriene receptor antagonist zafirlukast in patients with moderate bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids.

LOCAL NEUROIMMUNOENDOCRINE SYSTEM IN CHILDREN WITH COLON DYSMOTILITY

Arnis Eņģelis¹, Dzintars Mozgis¹, Māra Pilmane²

¹University Children Hospital, Vienības gatve 45, Rīga LV 1004;

²Dept. of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine,
University of Latvia, Raiņa bulvāris 19, Rīga LV 1586

Bērniem ar resnās zarnas kustīguma traucējumiem ar imūnhistoķīmiskām un elektronmikroskopiskām izpētes metodēm resnās zarnas sienā tika konstatēti 2 neuroendokrīnās sistēmas tipi. Pirmā tipa slimniekiem resnajā zarnā konstatēja bagātīgu neuroendokrīno šūnu (NEŠ) daudzumu un sienu inervēja plašs neuropeptīdus saturošo nervšķiedru tīklojums. Otrajam tipam piederēja slimnieki ar tikai dažām NEŠ resnās zarnas segepitēlijā un kriptu epitēlijā, dažām neuropeptīdus saturošām nervšķiedrām zarnas sienu un ganglijsūnu trūkumu. Tomēr minētajiem pacientiem resnās zarnas limfātiskos mezgliņus inervēja Y neuropeptīdu saturošās šķiedras un vienlaicīgi zarnas sienu infiltrēja plazmocīti. Abu tipu pacientiem elektronmikroskopiski konstatējām nemielinizēto nervšķiedru tūskainus aksonus.

Mūsaprāt, minētās struktūras pārmaiņas liecina par abu sistēmu – neuroendokrīnās un imūnās spēju kompensēt vai radīt resnās zarnas kustīguma traucējumus.

Key words: colon dysmotility, neuroimmunoendocrine system, neuropeptides.

Introduction

The local neuroimmunoendocrine system of the colon includes neuroendocrine cells in the epithelium, neuropeptide-containing nerves and ganglia forming the submucosal and myenteric nerve plexus, and immunocompetent cells like plasma cells in the lamina propria and

submucosal layer. This system is known to regulate local blood flow, gut motility, absorption, and local immune responses in health and disease (8, 12). Normal patterns are changed in Hirschprung's disease and inflammatory affections of the colon (7). In the present study we have focused on all above-mentioned structures in colon biopsies from children with megacolon and paradoxical faecal incontinence. The distribution of neuroendocrine cells and neuropeptide-containing nerve fibers were analysed immunohistochemically and ultrastructurally.

Materials and Methods

Patients: Colonic wall biopsies were taken at 10 cm and 15 cm from the anal verge during rectosigmoidoscopy (10) in 20 children aged 2 to 14 years. Eleven patients suffered with paradoxical faecal incontinence, and in the remaining nine, megacolon congenitum was diagnosed. Control specimens were obtained from five age matched patients with polyposis or Crohn's disease.

Immunohistochemistry (IMH): Tissue samples were fixed in Bouin's solution, embedded in paraffin, and cut in 8 μ m thin sections. One set of sections was processed by IMH methods, with markers for the following neuropeptides: protein gene product 9.5 (PGP, working dilution 1:1600, Ultraclone, Cambridge, UK), neuropeptide Y (NPY – referred to as NPY/PYY because of 33% cross reactivity with PYY, working dilution 1:320, Milab, Malmö, Sweden), vasoactive intestinal peptide (VIP, working dilution 1:640, Milab, Malmö, Sweden), substance P (SP, working dilution 1:320, P. C. Emson, MRS, Cambridge, UK), and galanin (working dilution 1:320, Milab, Malmö, Sweden). Biotin avidin histochemistry (5), or indirect immunofluorescence (1) served for visualization. Another set of sections from each biopsy was submitted to light microscopy after routine staining with haematoxylin and eosin for comparison.

Electron microscopy. Further biopsy samples from each child were immediately fixed with glutaraldehyde, overfixed with osmium tetroxide, dehydrated in ethanol and embedded in epon. Ultrathin sections were obtained with an LKB ultramicrotome, stained with uranylacetate and lead citrate (9), and examined with a JEM-1000C electron microscope.

Results

In all cases, the colon wall was found infiltrated with numerous inflammatory cells (Fig. A).

ICH revealed two distinct patterns of distribution of NC and neuropeptide-containing nerves in the mucosa and submucosa. The first pattern is characterized by many immunoreactive nerve fibers around lymphatic aggregations, around the crypts, and in the connective tissue in some cases (Fig. B–D).

All nerves displayed PGP-, VIP- and galanin-immunoreactivity. The NC contained NPY/PYY. In the second pattern, small to moderate numbers of neuropeptide-containing nerves were found around the crypts, and between the bundles of smooth muscle in the submucous layer (Fig. E). In the basal part of the crypts, small to moderate amounts of NC were also detected (Fig. F). No ganglionic cells were seen in these cases.

On electron microscopy, slightly oedematic axons of unmyelinated nerve fibres were found in all patients (Fig. G). NC in crypts contained granuli of different size and variable optical density (Fig. H). Abundant plasma cells with hypertrophied rough endoplasmatic reticulum (rER) were found mainly in biopsies of children with scarce neuroendocrine system (second pattern) (Fig. I).

Discussion

Two different distribution patterns of elements of the intestinal neuroendocrine system were observed in colonic biopsies of children with colon dysmotility. These data partly confirm earlier results of different innervation types in the gut of children with neuronal intestinal dysplasia (6). Hyperinnervation in the mucous layer of colon may represent a compensatory reaction of neurones located close to aganglionic regions. Alternatively, inflammatory cells may stimulate neural proliferation. In addition, functional changes are implicated and may be reflected by the amount of neuropeptides in cells of the colonic wall as investigated in our study. NPY is known to play a role in epithelial barrier function and to enhance human colonic lymphocyte proliferation (2, 4). An increase of NPY/PYY-containing cells in the colon of patients with constipation – like in our cases with pattern 1 – has also been reported by other authors (11). Galanin regulates ion absorption and smooth muscle contractility, and changes in its receptor expression have been described in inflamed colon epithelia (3).

The correlation between an increased infiltration of the colonic wall by plasma cells and the extrinsic innervation remains obscure. A possible explanation would be that the increase of plasma cells is caused at least partly by the absent diffuse neuroendocrine system.

In conclusion, two patterns of distribution of elements of the neuroendocrine system were found in the colon of children suffering with colonic motility disorders. These patterns did not correlate with age or disease duration. Scanty distribution of neuroendocrine cells and neuropeptide-containing nerves in the colon seems to correlate with an increased amount of plasma cells, but an almost unchanged ultrastructure of the immunoreactive nerves on electron microscopy. Hyper innervation of colon aganglionic segments has an extrinsic character and is displayed in all layers of colon. The significance of these patterns in relation to the function of the colon remains to be determined by future investigations.

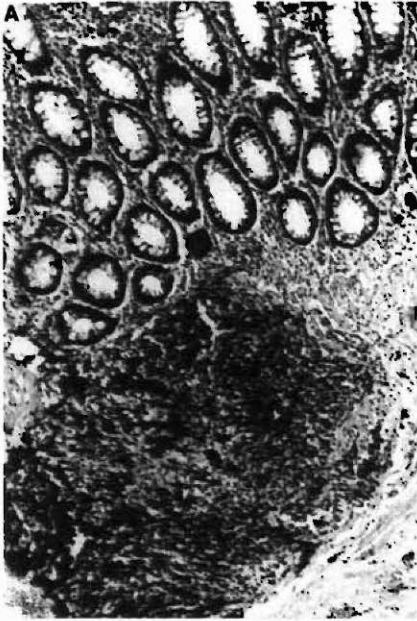


Fig. A: Light microscopy photograph of human colon stained with haematoxylin and eosin. Note mucosal infiltration with inflammatory cells and a partly degenerate lymph node. X 160.

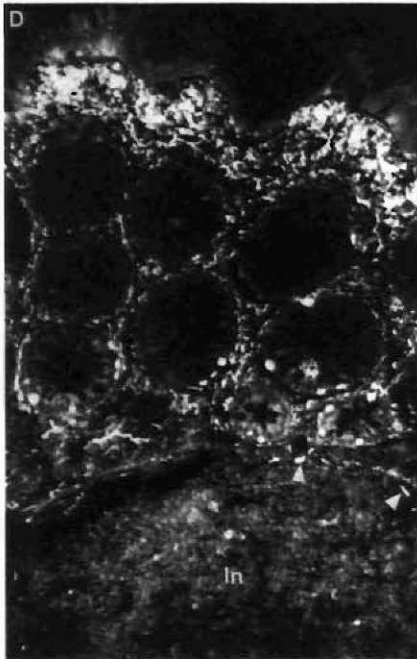
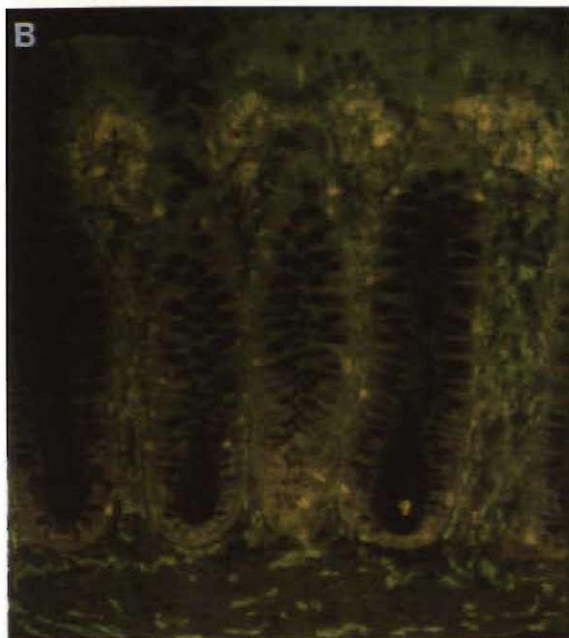


Fig. D: Fluorescence image of PGP-containing nerve fibers in mucosa and sub-mucosal lymph node (ln, arrows). X 240.

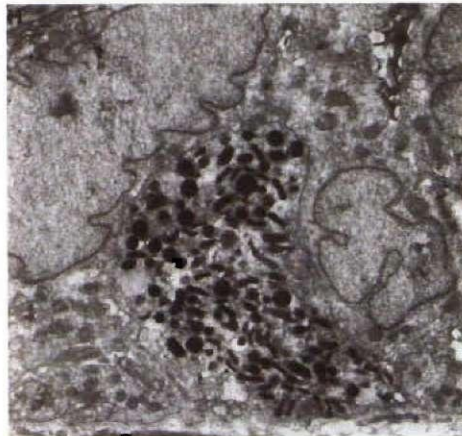


Figs. B–C: Immunofluorescence for PGP (B, X 240) and biotin-avidin marking of NPY/PYY (C, X 240) of a section of human colon. Note numerous PGP-containing nerve fibers in the mucosal and submucosal layers (B), and NPY/PYY-nerves around (C, stars) and in (C, arrows) submucosal lymph node (C, ln=lymph nodule, NPY/PYY, biotin-avidin IMH)

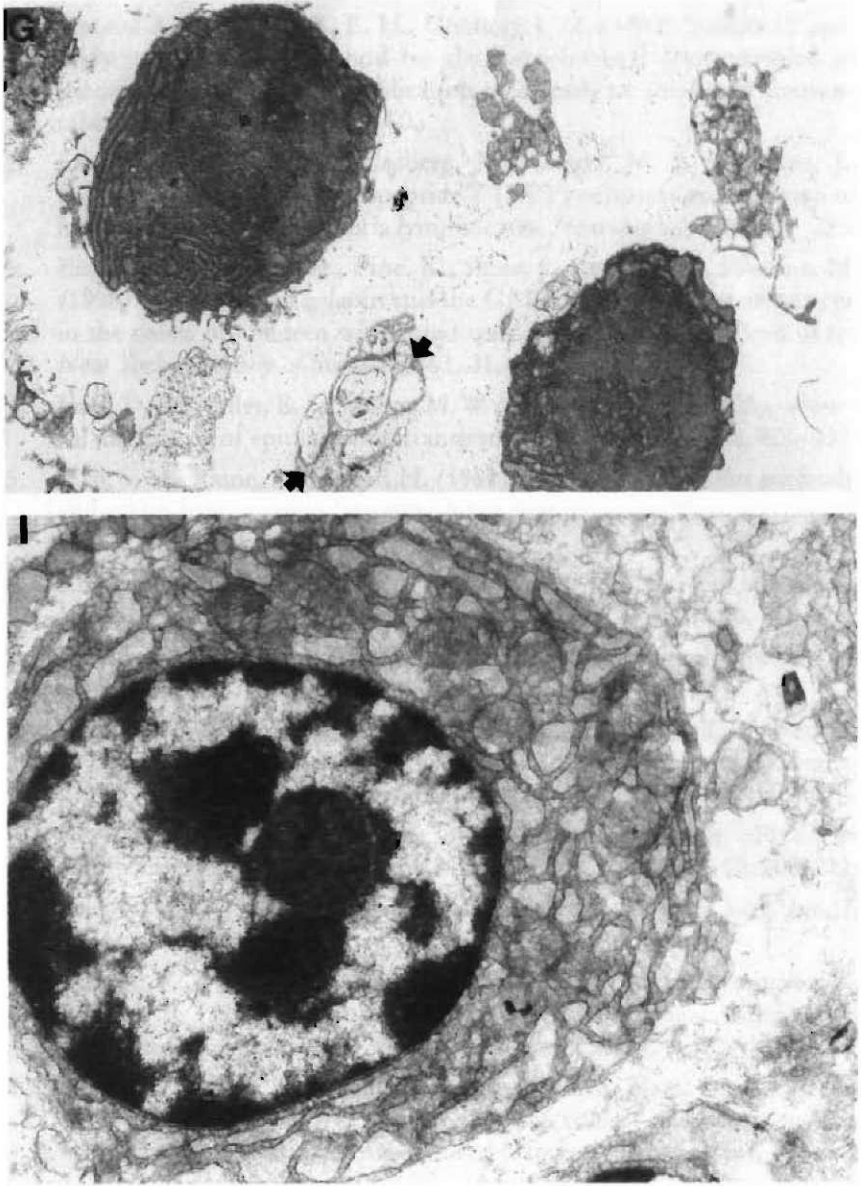




Fig. E: Immunofluorescence of human colon showing occasional (arrow) PGP-containing nerve fibers in mucosal layer. X 240.



Figs. F-H: Light (F, biotin-avidin histochemistry, X 200) and electron (H, X 10000) microscopy pictures of human colon. Arrows indicate NPY/PYY-containing neuroendocrine cells located basally in crypts (F) possessing granuli of different size and shape (H)



Figs. G-I: Electron microscopy images of plasma cells, oedematous unmyelinated nerves located close to them (G, arrows, X 5000), and mature plasma cell with abundant rER (I, X 13000).

Literature

1. Coons, A. D., Leduc, R. E. H., Connoly, J. M. (1955) Studies of antibody production. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyper immune rabbit. *J. Exp. Med.*, 102, 49–60.
2. Elitsur, Y., Luk, G. D., Colberg, M., Gessel, M. S., Dosescu, J., Moshier, J. A. (1994) Neuropeptide Y (NPY) enhances proliferation of human colonic lamina propria lymphocytes. *Neuropeptides*, 26, 289–295.
3. Engelis, A., Mozgis, Dz., Pine, K., Shine, J., Iismaa, T. P., Pilmane, M. (1998) Expression of galanin and the GALR1 galanin receptor subtype in the colon of children with paradoxal fecal incontinence. *Proc. of the New York Academy of Sciences*, 863, 21, 425–430.
4. Friel, D. D., Miller, R. J., Walker, M. W. (1986) Neuropeptide Y: a powerful modulator of epithelial ion transport. *Br. J. Pharmacol.*, 88, 425–431.
5. Hsu, S. M., Raine, L., Fanger, H. (1981) The use of antiavidin antibody and avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75, 816.
6. Kobayashi, H., Hirajawa, H., Puri, P. (1955) What are the diagnostic criteria for intestinal neuronal dysplasia? *Pediatr. Surg. Int.*, 10, 459–464.
7. Larsson, L. T. (1994) Hirschsprungs disease – immunohistochemical findings. *Histol. Histopathol.* 9, 615–629.
8. Rao, K., Lopez, Y., Riviere, P. J. M., Pascaud, X., Junien, J. L., Porreca, F. (1996) Nitric oxide modulates neuropeptide Y regulation of ion transport in mouse ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278, 193–198.
9. Reynolds, E. (1963) The use of lead citrate at high pH as an Electronopaque Stain in Electron Microscopy. *J. Cell. Biol.*, 17, 208–212.
10. Scharli, A. F. (1992) Neuronal intestinal dysplasia. *Pediatr. Surg. Int.*, 7, 2–7.
11. Sjolund, K., Fasth, S., Ekman, R., Hulten, L., Jiborn, H., Nordgren, S., Sundler, F. (1997) Neuropeptides in idiopathic chronic constipation (slow transit constipation). *Neurogastroenterol Motil*, 9, 143–150.
12. Songping, Han, Chun-Lian, Yang, Xiaoli, Chen, Naes, L., Cix, B. F., Westfall, T. (1998) Direct evidence for the role of neuropeptide Y in sympathetic nerve stimulation-induced vasoconstriction. *Am. J. Physiol.*, 274, H290–H294.

Summary

Immunohistochemical (IMH) and ultrastructural investigations of colon biopsies in children with colonic dysmotility revealed two patterns of arrangement of the neuroendocrine system. In the first, many neuroendocrine cells (NC) and a rich network of immunoreactive nerve fibers were found. The second pattern is characterized by few NC in surface epithelium and crypts, few immunoreactive nerve fibers, absence of ganglion cells, but selectively neuropeptide Y (NPY) containing neurones in and around subepithelial lymphocyte aggregations, and abundant plasma cells. Edematous unmyelinated axons were features of both patterns. It has to remain focus of future research whether these patterns reflect different ways of the neuroendocrine and immune system in children to react to colon dysmotility or whether they are involved in causing it.

Corresponding to:
Arnis Engēlis, MD
Pediatric Surgeon
University Children Hospital
Chief of Department 1
Vienības gatve 45, LV-1004
Rīga, Latvia
Tel. : +371 7 622815
Fax: + 371 7 621568
e-mail: engelis@mail.junik.lv

ŠŪNU SPEKTRS, ANTIOKSIDANTU LĪMENIS UN OKSIDATĪVAIS STATUSS INDUCĒTAJĀS KRĒPĀS NESMĒĶĒJOŠIEM UN SMĒĶĒJOŠIEM BRONHIĀLĀS ASTMAS SLIMNIEKIEM

Normunds Jurka¹, Immanuels Taivāns¹, Andris Šķesteris²,
Māris Bukovskis¹, Gunta Strazda¹

¹LU Medicīnas fakultāte, Patoloģijas katedra,
Šarlotes iela 1a, Rīga, telefons 9190658

²AML/Rīgas Stradiņa universitāte, Dzirciema iela 16, Rīga

Although smoking has been shown to be one of the major factors contributing to the development of COPD, little is known about its role in the progression of bronchial asthma.

In our study we determined the cell spectrum of induced sputum and examined the supernatant for catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) activity as well as the chemiluminescence's of luminol, induced by hydrogen peroxide (HL), which reflects the oxidative proneness of substrate.

The study included: 13 healthy non-smokers (HN), 22 smokers with no evidence of airway obstruction (SNO), 14 asthmatic patients who were non-smokers (ANS), 18 asthmatics- smokers (AS).

Obtained data showed significant increase of neutrophil relative and absolute count in AS group ($51.9 \pm 13.2\%$, $3378 \pm 2078n/mm^3$) in comparison to ANS group ($30.5 \pm 10.2\%$, $1341 \pm 923n/mm^3$, $p=0.011$ and $p=0.070$) or HN group ($26.1 \pm 11.6\%$, $1149 \pm 736n/mm^3$, $p=0.0038$ and $p=0.044$). A significant increase of neutrophil relative count was also observed in SNO group compared with HN.

Significantly higher absolute and relative count of eosinophiles was observed in AS group ($9.8 \pm 5.2\%$, $569 \pm 441n/mm^3$, $p=0.0014$, $p=0.017$) and ANS group ($19.4 \pm 11.3\%$, $606 \pm 452n/mm^3$, $p=0.0031$, $p=0.015$) compared to HN group ($0.36 \pm 0.29\%$, $15 \pm 14n/mm^3$).

The same tendency was also observed for blood eosinophil and neutrophil count.

In the supernatant of induced sputum, no significant difference in CAT and GPx activity and HL was found among the examined groups.

A significant increase of GPX activity in blood plasma was observed in AS group ($676 \pm 192 \text{ U/L}$) compared with ANS ($408 \pm 120 \text{ U/L}$, $p=0.023$) or HN ($425 \pm 122 \text{ U/L}$, $p=0.023$) group.

Both the oxidative proneness of substrate and the concentration of antiprotease- $\alpha 1$ did not differ significantly among the study groups. A significant increase in sputum induction velocity was observed in AS group ($0.52 \pm 0.21 \text{ g/min}$, $p=0.029$) compared to HN group ($0.27 \pm 0.09 \text{ g/min}$).

In smokers, particularly in those suffering from asthma, increased number of neutrophils in induced sputum, increased sputum induction velocity and increased GPx activity in blood plasma evidence of persistent non-specific bronchial inflammation, antioxidant defence mobilisation and increased activity of mucous glands and goblet cells.

Gan astma, gan hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) raksturojas ar elpceļu iekaisumu (Djukanovic, 1990; Thompson, 1989). Bronhiālā astma ir hroniska elpceļu alergiska iekaisuma slimība, kurā nozīmīga loma ir tādām šūnām kā tuklajām šūnām, eozinofiliem un T limfocītiem (WHO/NHLBI Workshop Report., 1995). Bronhoalveolāro lavāžu (BAL), bronhu biopsiju un inducēto krēpu pētījumos noskaidrots, ka galvenās iekaisuma šūnas astmas gadījumā ir eozinofīli (Kirby, 1987; Gibson, 1989; Pin, 1992; Fahy, 1993), bet HOPS gadījumā neitrofīli (Linden, 1993; Lacoste, 1993; Keatings, 1996; Ronchi, 1996). Lai gan smagas astmas gadījumā arī nesmēķējošu astmas slimnieku inducētajās krēpās var ievērojami pieaugt neitrofilu skaits (Jatakanon, 1999).

Liela daļa autoru uzskata, ka oksidatīvais stress ir iesaistīts vairāku plaušu slimību patoloģijā – tādu kā cistiskā fibroze, hroniska obstruktīva plaušu slimība un bronhiālā astma (Heffner, 1989; Halliwell, 1996; Kelly, 1999; Morcillo, 1999). Kā vienu no oksidantu avotiem autori min eozinofilus, kuru relatīvais skaits inducētajās krēpās bronhiālās astmas slimniekiem ir ievērojami palielināts (Pizzichini, 1997; Balzano, 1999). Eozinofīlu saturs krēpās ir nedaudz palielināts arī HOPS slimniekiem (Tomaki, 1995; Keatings, 1996; Balzano, 1999), kā arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas (Pizzichini, 1996; Balzano, 1999). Kaut arī eozinofīlu ir salīdzinoši mazāk nekā neitrofilo leikocītu, tie, aprēķinot no vienas šūnas, izdala daudz vairāk superoksīda anjona radikāļus ($\text{O}_2^{\bullet -}$) nekā neitrofīli vai makrofāgi (Sedgwick, 1988.)

Pētījumos *in vitro* pierādīts, ka HOPS slimnieku bronhoalveolārajās lavāžās (BAL) iegūtiem neitrofiliem bija paaugstināta

mieloperoksidāzes (MPO) aktivitāte (Bridges, 1985). MPO veidotā hipohlorskābe tiek uzskatīta par vienu no aktīvākajiem oksidantiem. Līdzīgi arī inducētajās krēpās neitrofilu MPO aktivitāte un to relatīvais skaits bija būtiski palielināts HOPS slimniekiem (Keatings, 1997; Kayembe, 1997) salīdzinājumā ar smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas, veselīem nesmēķētājiem (Keatings, 1996; Balzano, 1999) un bronhiālās astmas slimniekiem (Balzano, 1999). Tas liek domāt par neitrofilu izraisītu iekaisumu HOPS slimnieku bronhu gļotādā, turpretim zemgļotādā novērojama limfocītu infiltrācija (Keatings, 1997). Kā galvenie oksidanti BAL tiek minēti neitrofilu mieloperoksidāzes (MPO) veidotā hipohlorskābe HOCl, ksantīna oksidāzes (XO) veidotie H_2O_2 un $O_2^{\bullet -}$ (Bast, 1991; Pinamonti, 1996). Alveolārajos makrofāgos no $O_2^{\bullet -}$ Fe^{2+} klātbūtnē veidojas hidroksīla radikālis OH^{\bullet} , kas ir aktīvs oksidants (Bast, 1991; Halliwell, 1996). Organisma šūnu aizsardzību pret oksidantiem nodrošina antioksidanti, kuri iedalās neenzimātiskajos un enzīmātiskajos. Neenzimātiskie antioksidanti ir reducētais glutations (GSH), urīnskābe, vitamīni: askorbīnskābe (C), α -tokoferols (E), β -karotīns un mikroelementi: cinks, selēns, magnijs u. c. Novērots, ka pacientiem, kas slimo ar vieglu bronhiālo astmu, bronhus izklājošajā šķidrumā bija pazemināta C un E vitamīnu koncentrācija, kaut gan asinīs šo vitamīnu koncentrācija bija normāla vai pat paaugstināta (Kelly, 1999). Picado (2001) neatrada būtisku atšķirību C, E un A vitamīnu koncentrācijā asins plazmā ne astmas, ne kontroles grupās. Turpretī citā pētījumā astmas slimniekiem novēroja pazeminātu C vitamīna līmeni asins serumā (Vural, 2000).

Galvenie antioksidatīvie enzīmi ir superoksīda-dismutāze (SOD), kura no superoksīda anjoniem $O_2^{\bullet -}$ veido H_2O_2 , katalāze (KAT), kura neitralizē H_2O_2 , veidojot H_2O , un glutaciona-peroksidāze (GPx), kura inaktīvē gan H_2O_2 ; gan HOCl un lipīdu peroksīdus ar glutaciona red-oks sistēmas palīdzību (Bast, 1991; Halliwell, 1996). Comhair (2001) savos pētījumos novērojis paaugstinātu ekstracelulārās glutaciona peroksidāzes (eGPx) aktivitātes un palielinātu eGPx mRNS daudzumu bronhu epitēlija šūnās astmas slimnieku elpceļos salīdzinājumā ar veselīem cilvēkiem. Savukārt, kopējā glutaciona daudzums inducētajās krēpās Daultbaev (2001) pētījumā būtiski neatšķiras bronhiālās astmas slimniekiem un kontroles grupai. DiSilvestro (1998) secinājis, ka BAL šķidrumā SOD aktivitāte smēķētājiem ir zemāka nekā bronhiālās astmas slimniekiem un veselīem cilvēkiem. Casado (1998) norāda, ka

HOPS slimnieku asinīs novēro paaugstinātu SOD aktivitāti, bet pazeminātu katalāzes aktivitāti. Fenecha (1998) un Tekina (2000) pētījumos asins eritrocītu glutaciona peroksidāzes aktivitāte būtiski neatšķiras bronhiālās astmas un kontroles grupās. Eritrocītu superoksīda dismutāzes aktivitāte astmas slimniekiem bija pazemināta (Fenech, 1998; Tekin, 2000), toties katalāzes aktivitāte būtiski neatšķiras (Tekin, 2000). Asins neitrofilo un eozinofilo leikocītu glutaciona peroksidāzes aktivitāte, tāpat kā eritrocītos, būtiski neatšķiras bronhiālās astmas un kontroles grupās, – GPx aktivitāte un GPX mRNS ekspresija bija lielāka eozinofilajos nekā neitrofilajos leikocītos (Misso, 1998). Eozinofilu GPx aktivitāte ticami korelēja ar asins eozinofilu skaitu vienīgi astmas slimnieku grupā (Misso, 1998). Paaugstinātā eozinofilu GPx ekspresija, iespējams, nodrošina to aizsardzību pret šo šūnu izdalīto oksidantu iedarbību, kuras eozinofili izdala vairāk nekā neitrofili, un tādējādi nodrošina to ilgāku izdzīvošanu audos astmas gadījumā (Misso, 1998).

Ilgstošs oksidatīvais stress, kuru izsauc tabakas dūmi vai no šūnām izdalītie oksidanti, var radīt bojājumus elpceļos un plaušu elastīgajās struktūrās, kas izpaužas lēni progresējošā un neatgriezeniskā elpceļu obstrukcijā (ATS Statement, 1995; Siafakas, 1995). Interesanti, ka tikai aptuveni 20% no visiem smēķētājiem attīstās HOPS (Repine, 1997). Daļa autoru šo fenomenu skaidro ar oksidatīvās tolerances modeli (McCusker, 1990). Sākotnējs mērens oksidatīvs stress izraisa adaptīvu rezistenci, nodrošinot antioksidatīvo aizsardzību pret sekojošu spēcīgāku oksidatīvu stresu (Heffners, 1989; Halliwell, 1996). Vienai daļai smēķētāju oksidatīvā stresa apstākļos paaugstinās antioksidatīvo fermentu aktivitāte, turpretim citiem to nenovēro. Iespējams, augstāk minēto pretrunu nosaka ģenētiski faktori (Repine, 1997). Piemēram, veseliem smēķētājiem ir paaugstināta GPx aktivitāte un reducētā glutaciona (GSH) koncentrācija BAL salīdzinājumā ar veseliem nesmēķētājiem (Kathawella, 1996). Plaušu iekaisuma gadījumā, attīstoties oksidantu-antioksidantu disbalansei, var aktivēties redoks-jutīgie transkripcijas faktori, – nukleārais faktors-KB un aktivatorproteīns-1 (AP-1). Šie faktori regulē iekaisuma mediatorus un protektīvo antioksidantu, tādu kā GSH sintēzē iesaistītā enzīma γ -glutamilsteīna sintēzāzes (γ -GCS), gēna un citu gēnu ekspresiju (Rahman, 2000). Ir atrasts GPx gēna reaktīvo skābekļa savienojumu (ROS) – atkarīgais reģions, kurš satur DNS fragmentu red-oks-regulējama transkripcijas faktora – aktivator-proteīna-1 pievienošanai (Comhair, 2001). Iekaisuma

mediatoru un antioksidantu disbalanse kā atbildes reakcija uz oksidatīvu stresu un iekaisumu izraisa noteiktiem indivīdiem tieksmi uz plaušu iekaisumiem (Rahman, 2000). Nākošais veicinošais faktors ir elastāzi inhibējošā enzīma α_1 -antitripsīna deficīts. Nepietiekoši inhibēta elastāze pastiprināti šķeļ elastīnu, glikoproteīnus, bojājot plaušu elastīgās struktūras un surfaktantu. Šī enzīma aktivitāti nomāc pats oksidācijas process. *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka tabakas dūmu oksidanti inaktivē antiproteāzes, kā rezultātā attīstītās emfizēma arī smēķētājiem bez iedzimta α_1 -antitripsīna deficīta (Hubbard, 1987; Wallaert, 1993; Repine, 1997). Īpaši jutīga pret oksidantiem ir α_1 -antitripsīna metionīna saite (Maier, 1992). Eksperimentos ar žurkām noskaidrots, ka, kaut arī cigarešu dūmi paaugstina antioksidatīvo fermentu: SOD, KAT un GPx aktivitāti, šie fermenti tomēr nevar novērst cigarešu dūmu izraisīto obstrukciju elpceļos (Sohn, 1993).

Tādējādi literatūras dati liecina, ka oksidantu-antioksidantu sistēma būtiski mainās elpceļu hronisku iekaisuma procesu attīstības gaitā. Dati iegūti, pētot galvenokārt asinis vai BAL šķidrumu. Asins oksidantu-antioksidantu sistēmas stāvoklis tikai daļēji atspoguļo patoloģisko procesu plaušās. Toties BAL šķidruma iegūšanai nepieciešama invazīva procedūra – bronhoskopija. Bez tam BAL šķidrumā iegūtais materiāls ir ievērojami atšķaidīts, kas apgrūtina precīzu krēpu komponentu koncentrācijas noteikšanu. Tomēr, analizējot literatūru, mēs neatradām darbus, kuros būtu pētīta smēķēšanas ietekme uz bronhiālās astmas slimniekiem.

Mūsu pētījuma mērķis bija noteikt oksidantu-antioksidantu sistēmas rādītājus inducētajās krēpās bronhiālās astmas slimniekiem un salīdzināt iegūtos datus ar attiecīgajiem rādītājiem asins plazmā; novērtēt, vai šo rādītāju aktivitāte ir saistīta ar pārmaiņām leukocītu sastāvā asinīs un inducētajās krēpās, kā arī salīdzināt šūnu sastāvu, oksidatīvās un antioksidatīvās sistēmas stāvokli nesmēķējošiem un smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem.

Materiāls un metodika

Pacienti. Izmeklējamās personas tika iedalītas 4 grupās atkarībā no FEV₁, FEV₁ reversibilitātes un eozinofilu relatīvā skaita krēpās. Par smēķētājiem tika uzskatīti pacienti, kuriem smēķēšanas stāžs pārsniedza 1,5 pakgadus (skat. 1. tabulu):

Pacientu grupu iedalījums

| Grupas nosaukums | FEV ₁ | FEV ₁ reversibilitāte | Reaktivit PD ₂₀ | Smēķē (pakgadi) | Eozinofili krēpās |
|------------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|
| Veseli nesmēķētāji | ≥80% | <12% | >4mg | 0 | <5% |
| Smēķētāji bez elpceļu obstrukcijas | ≥80% | <12% | >4mg | >1,5 | <5% |
| Astma nesmēķētāji | - | Un/vai≥12% | un/vai≤4mg | 0 | un/vai≥5% |
| Astma smēķētāji | - | Un/vai≥12% | un/vai≤4mg | 1,5 | un/vai≥5% |

Pētāmo grupu raksturojošie parametri ir apkopoti 2. tabulā.

Pacientu grupu raksturojums ($M \pm \Delta m$, $\alpha=0,05$)

| Grupas nosaukums | Skaitis | Vecums (gadi) | Nosmēķēts | FEV ₁ (%) (pakgadi) | FEV ₁ (%) Reversibilitāte | Reaktivitāte PD ₂₀ |
|------------------------------------|---------|---------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Veseli nesmēķētāji | 13 | 41,8±9,2 | 0 | 108,1±8,2 | 3,2±3,4 | >4,8 |
| Smēķētāji bez elpceļu obstrukcijas | 22 | 43,6±5,8 | 14,3±4,9 | 100,3±5,1 | 3,9±2,3 | >4,8 |
| Astma nesmēķētāji | 14 | 43,7±8,7 | 0 | 85,6±10,2 | 16,8±9,1 | 0,04±0,06 |
| Astma smēķētāji | 18 | 46,1±7,6 | 19,0±6,7 | 70,6±11,4 | 13,4±5,1 | 0,7±1,1 |

Neviena no pētījuma grupās iekļautajām personām pēdējā mēneša laikā pirms pētījuma nebija lietojusi glikokortikosteroīdus un fosfodiesterāzes inhibitorus.

Ārējās elpošanas rādītāji. Visiem pacientiem tika veikta ārējās elpošanas pārbaude, izmantojot Master Screen spirogrāfu JAEGER, un tika noteikti: FVC%, FEV₁%, FEV₁/VC%. Pēc tam pacientiem inhalēja β₂ agonistu (400 μg fenoterola hidrobromīda no dozējamā inhalatora *Berotec*) un pēc 15 minūtēm veica atkārtotu spirogrāfiju, no kuras tika aprēķināta FEV₁% reversibilitāte. FEV₁% reversibilitāti aprēķināja kā starpību starp FEV₁% no normas 15 minūtes pēc β₂ agonista inhalācijas un FEV₁% no normas pirms inhalācijas.

Krēpu indukcija. Krēpu indukcija tika veikta pēc modificētas Pin (1992) izstrādātās metodes. Pacientiem tika veikta spirometrija pirms un 15 min pēc fenoterola hidrobromīda 400 μg inhalācijas, kā arī ik pēc 5 min hipertonskā sāls šķīduma inhalācijas laikā. 4% NaCl šķīdums tika inhalēts 2.5 ml/min ar ultraskaņas inhalatoru (TUR-USI 50 Vācija), līdz tika iegūts 5ml krēpu vai indukcijas ilgums sasniedza 30 min. Ja FEV₁ pazeminājās >20% no pēcbronhodilatatora līmeņa, tad krēpu indukcija tika pārtraukta.

Krēpu apstrāde. Iegūtās krēpas tika uzglabātas ledusskapī +4°C temperatūrā līdz tālākai apstrādei ne ilgāk kā 2 stundas (Pizzichini, 1997). Lai krēpas sašķeltu, tās tika sajauktas ar līdzīgu daudzumu 1mM ditiotreitola šķīdumu (DTT) Henksa buferētā fizioloģiskā šķīdumā (HBSS) un inkubētas 12–15 min 37°C temperatūrā. (Pizzichini, 1997; modificēta Thomas, 1995, metode).

Daļu sašķeltā parauga krāsoja ar Genciānvioleto un izmantoja totālai šūnu skaitīšanai Neubauera kamerā (skaitīja no 2x400 mazajiem kvadrātiem).

1 ml sašķeltā parauga skaloja un izmantoja uztriepes pagatavošanai, kuru krāsoja pēc Mei-Grünvalda-Giemzas metodes. No šīm uztriepēm veica diferenciālo šūnu skaitīšanu (Pin, 1992). Ja vidējais plakanā epitēlija daudzums uztriepes preparātos un Neubauera kamerā bija 20%, tad paraugu uzskatīja par nederīgu sakarā ar palielinātu siekalu piejaukumu.

No atlikušā sašķelto krēpu daudzuma centrifugējot atdalīja supernatantu, kuru sasaldēja sašķidrinātā slāpekļī (-195,8°C) līdz turpmākām bioķīmiskām analizēm.

Asins apstrāde. Asinis tika ņemtas no elkoņa vēnas pirms ēšanas, tūlīt pēc krēpu indukcijas, izmantojot standarta vakutainerus ar Li-heparīnu. Tūlīt pēc iegūšanas asins paraugi tika novietoti ledusskapī +4°C temperatūrā, kur tika uzglabāti ne ilgāk kā 2 stundas.

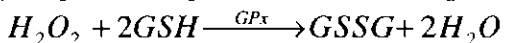
Nedaudz asiņu tika izmantots, lai pagatavotu uztriepes, kuras fik-sēja metanolā un krāsoja pēc Mei-Grūnvalda-Giemzas metodes, pēc tam veicot diferenciālo leikocītu skaitīšanu no 2 stikliņiem pa 100 šūnām no katra.

No pārējā asins daudzuma centrifūgējot (15 min 1000xg) atdalīja plazmu un sasaldēja sašķidrīnātā slāpekli (-195,8°C) līdz tālākām bioķīmiskām analizēm.

Katalāzes (KAT) aktivitāte tika noteikta krēpu supernatantā un asins plazmā spektrofotometriski pie viļņa garuma 410 nm pēc parauga inkubācijas ar 0,03% H₂O₂. KAT sadala H₂O₂ neradikālā ceļā.

Shematiski: $2H_2O_2 \xrightarrow{KAT} O_2 \uparrow + 2H_2O$. Šī fermenta aktivitātes noteikšanas pamatā ir H₂O₂ spēja veidot stabilu krāsotu produktu reakcijā ar molibdēna sāļiem (Aebi, 1984). Mēs izmantojām šīs metodes modifikāciju (Королюк, 1988).

Glutaciona peroksidāze (GPx) aktivitāte tika noteikta krēpu supernatantā un asins plazmā spektrofotometriski pie viļņa garuma 260 nm (Власова, 1990). Aktivitāti noteica pēc oksidēta glutaciona (GSSG) daudzuma, kas izveidojies H₂O₂ fermentatīvās sadalīšanās reakcijas gaitā, paraugu inkubējot kopā ar 1,8 mM H₂O₂ un 2,5 mM reducēto glutationu (GSH). GPx ir ferments, kas sadala gan H₂O₂, gan lipīdu hidroperoksīdus reducētā glutaciona klātbūtnē. Shematiski:



Luminola-atkarīgā **hemiluminiscence (HL)** pamatojas uz brīvo radikāļu īpašību to rekombinācijas laikā izdalīt gaismas kvantus, kas raksturo substrāta oksidējamību (Tatsuhito, 1983; Семенова, 1991). Luminola atkarīgā HL tika reģistrēta, izmantojot hemiluminometru. Reakcijas komponentus (0.2 M fosfāta buferi pH7.8, 1x10⁻⁴M luminolu) un paraugu ievietoja hemiluminometra kivetē 37°C temperatūrā. Hemiluminiscenci ierosināja, pievienojot reakcijas maisījumam 0.03% H₂O₂, un reģistrēja hemiluminiscences līkni 30 sekundes ilgi. Aprēķināja hemiluminiscences līknes maksimumuma amplitūdu (H), kas raksturo plazmas oksidējamību (Семенова, 1991). Rezultatus izteica nosacītās vienībās.

α₁-antitripsīna koncentrāciju noteica imūnturbidimetriski, izmantojot truša anti-α₁-antitripsīna-T-antiserumu.

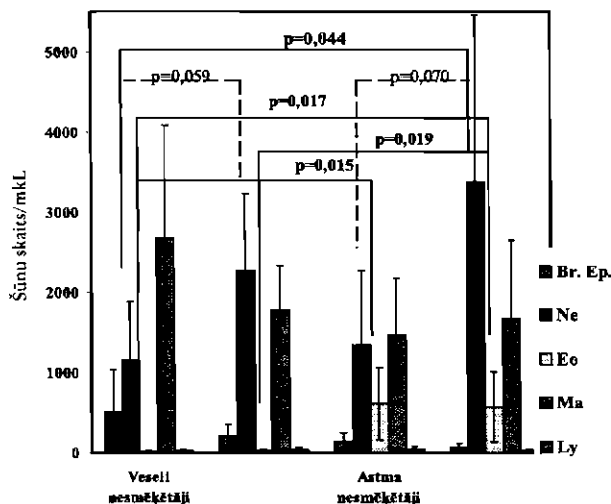
Matemātiskā analīze. Visi dati tika matemātiski apstrādāti, izmantojot statistisko programmu Statistika 5.0. Analizējamām datu grupām

tika pārbaudīta atbilstība normālajam sadalījumam pēc asimetrijas un ekscesa rādītājiem, nepieciešamības gadījumā tie tika matemātiski normalizēti. Tika aprēķināts vidējais aritmētiskais \pm vidējā aritmētiskā reprezentācijas kļūda ($M \pm \Delta m$) (ar drošību $\alpha=0,05$). Grupas tika salīdzinātas, izmantojot Stjudenta nepāra t testu.

Rezultāti

Šūnu absolūtais un relatīvais skaits inducētajās krēpās

Neitrofilu absolūtais skaits inducētajās krēpās smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem bija būtiski augstāks nekā veseliem nesmēķētājiem (1. attēls) un, ar zemāku ticamību, augstāks nekā nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem (attiecīgi $p=0,044$ un $p=0,070$). Šī starpība būtiskāk izpaužas relatīvajā skaitā (attiecīgi $51,9 \pm 13,2\%$, $26,1 \pm 11,6\%$ un $30,5 \pm 10,2\%$ $p=0,0038$ un $p=0,011$). Arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas neitrofilu absolūtais skaits bija augstāks salīdzinājumā ar veseliem nesmēķētājiem, bet, ar zemāku ticamību, ($p=0,059$). Savukārt, ievērojami lielāka ticamība bija neitrofilu relatīvā skaita atšķirībai (attiecīgi $45,3 \pm 8,6\%$ un $26,1 \pm 11,6\%$ $p=0,0085$).



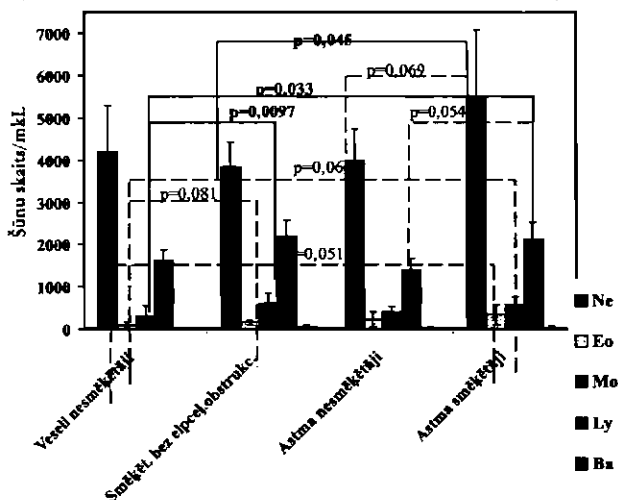
1. attēls. Bronhiālā epitēlija (Br.Ep.), neitrofilu (Ne), eozinofilu (Eo), makrofāgu (Ma) un limfocītu (Ly) absolūtais skaits inducētajās krēpās veseliem nesmēķētājiem, smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas, nesmēķējošiem bronhiālās astmas un smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Rezultāti (šūnu skaits mikrolitrā) izteikti kā vidējais aritmētiskais \pm vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls.

Eozinofilu absolūtais skaits inducētajās krēpās gan smēķējošiem, gan nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem bija būtiski augstāks nekā veseliem nesmēķētājiem (attiecīgi $p=0,017$ un $p=0,015$). Līdzīgi arī eozinofilu relatīvais skaits bija būtiski palielināts abām bronhiālās astmas slimnieku grupām salīdzinājumā ar veseliem nesmēķētājiem (attiecīgi $9,8\pm 5,2\%$, $19,4\pm 11,3\%$ un $0,36\pm 0,29\%$, un $p=0,0014$, $p=0,0031$).

Makrofāgu absolūtajā skaitā nebija būtiskas atšķirības starp pētītajām grupām, bet makrofāgu relatīvais skaits smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem, nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas bija būtiski zemāks nekā veseliem nesmēķētājiem (attiecīgi $35,9\pm 12,0\%$, $42,4\pm 9,8\%$, $43,8\pm 7,9\%$ un $61,5\pm 10,0\%$, un $p=0,0015$, $p=0,0065$, $p=0,0060$).

Šūnu absolūtais un relatīvais skaits venozajās asinīs

Asinis ar zemāku ticamību palielināts **neitrofilu** absolūtais skaits venozajās tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem salīdzinājumā ar nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem (attiecīgi 5507 ± 1562 n/mm³ un 3980 ± 750 n/mm³ $p=0,069$) (2. attēls)



2. attēls. Neitrofilu (Ne), eozinofilu (Eo), makrofāgu (Ma), limfocītu (Ly) un bazofilu (Ba) absolūtais skaits venozajās asinīs veseliem nesmēķētājiem, smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas, nesmēķējošiem bronhiālās astmas un smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Rezultāti (šūnu skaits mikrolitrā) izteikti kā vidējais aritmētiskais \pm vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls

Palielināts **eozinofilu** absolūtais un relatīvais skaits venozajās asinīs, ar zemāku ticamību, tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem attiecībā pret veselīgiem nesmēķētājiem (attiecīgi 340 ± 249 n/mm³ $3,7 \pm 2,2\%$ un 88 ± 69 n/mm³ $1,5 \pm 1,3\%$ $p=0,051$, $p=0,078$).

Palielināts **monocītu** absolūtais skaits venozajās asinīs, ar zemāku ticamību, tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas attiecībā pret veselīgiem nesmēķētājiem (attiecīgi 574 ± 192 n/mm³ 602 ± 256 n/mm³ un 321 ± 229 n/mm³ $p=0,066$, $p=0,081$).

Būtiski palielināts **limfocītu** absolūtais skaits venozajās asinīs tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas attiecībā pret veselīgiem nesmēķētājiem (attiecīgi 2114 ± 413 n/mm³ 2196 ± 375 n/mm³ un 1615 ± 255 n/mm³ $p=0,033$, $p=0,0097$). Līdzīgi būtiski palielināts **limfocītu** absolūtais skaits venozajās asinīs tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem attiecībā pret nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem (attiecīgi 2114 ± 413 n/mm³ un 1415 ± 262 n/mm³, $p=0,0054$).

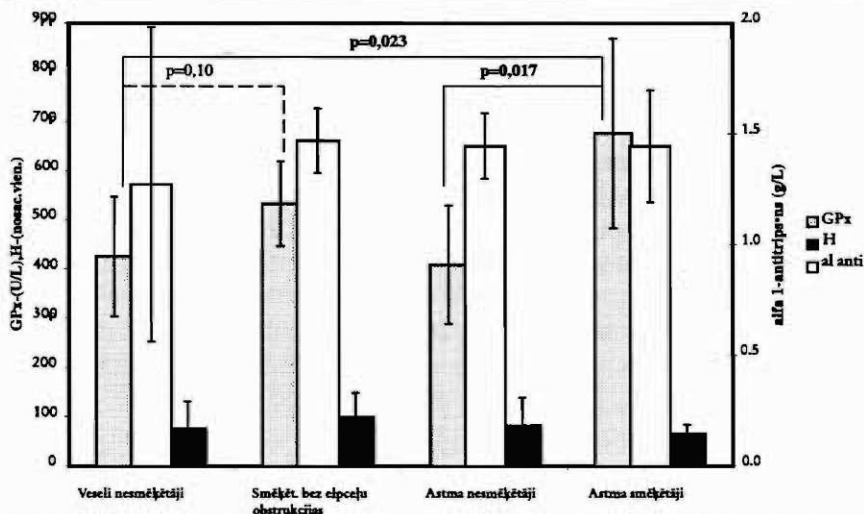
Glutaciona-peroksidāzes (GPx), katalāzes (KAT) aktivitāte un substrāta oksidējamība (H) inducētajās krēpās

Būtiskas atšķirības GPx, KAT aktivitātē un substrāta oksidējamībā inducētajās krēpās starp pētītajām pacientu grupām netika novērotas.

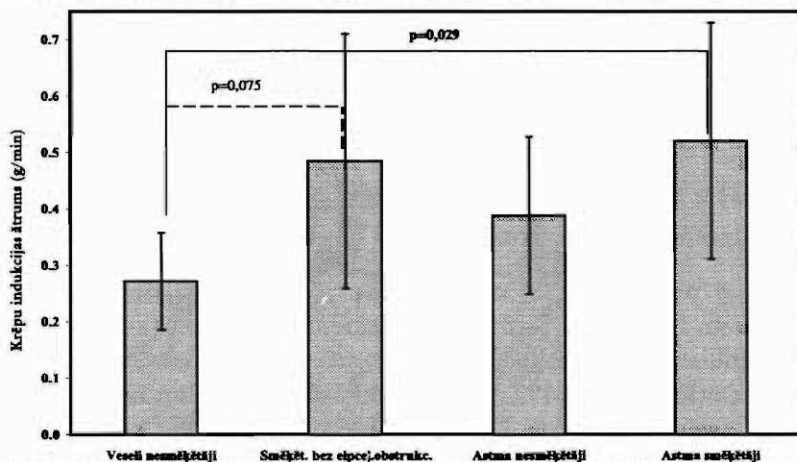
Glutaciona peroksidāzes (GPx) aktivitāte, substrāta oksidējamība (H) un 1-antitripsīna koncentrācija asins plazmā

Būtiski palielināta (GPx) aktivitāte asins plazmā tika novērota smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un, ar zemāku ticamību, arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas attiecībā pret veselīgiem nesmēķētājiem (attiecīgi 676 ± 192 U/L, 532 ± 86 U/L un 425 ± 122 U/L, un $p=0,023$, $p=0,1$) (3. attēls). Līdzīgi būtiski palielināta (GPx) aktivitāte asins plazmā tika novērota smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem attiecībā pret nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem (attiecīgi 676 ± 192 U/L un 408 ± 120 U/L, $p=0,017$).

Būtiskas atšķirības substrāta oksidējamībā un α_1 -antitripsīna koncentrācijā asins plazmā starp pētītajām pacientu grupām netika novērotas.



3. attēls. Substrāta oksidējamība (H), glutationa peroksidāzes (GPx) aktivitāte un α_1 -antitripsīna koncentrācija asins plazmā veseliem nesmēkētājiem, smēkētājiem bez elpceļu obstrukcijas, nesmēkējošiem bronhiālās astmas un smēkējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Rezultāti (substrāta oksidējamība nosacītās vienībās, glutationa peroksidāzes aktivitāte internacionālajās vienībās uz litru un α_1 -antitripsīna koncentrācija gramos uz litru) izteikti kā vidējais aritmētiskais \pm vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls.



4. attēls. Krēpu indukcijas ātrums veseliem nesmēkētājiem, smēkētājiem bez elpceļu obstrukcijas, nesmēkējošiem bronhiālās astmas un smēkējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Rezultāti (krēpu indukcijas ātrums: krēpu masa gramos, kura pacientam izdalās laika vienībā – minūtē, inhalējot 4% NaCl šķīdumu ar ultraskaņas inhalatoru, kura ražība 2,5 ml/min.) izteikti kā vidējais aritmētiskais \pm vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls.

Krēpu indukcijas ātrums

Būtiski palielināts **krēpu indukcijas ātrums** tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un ar zemāku ticamību arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas attiecībā pret veseliem nesmēķētājiem (attiecīgi $0,52 \pm 0,21$ g/min, $0,48 \pm 0,23$ g/min un $0,27 \pm 0,09$ g/min, un $p=0,029$, $p=0,75$) (4. attēls).

Diskusija

Mūsu pētījumā iegūtie dati norāda, ka smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem neitrofilo leukocītu absolūtais un relatīvais skaits inducētajās krēpās bija būtiski lielāks nekā veseliem nesmēķētājiem un nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Tāpat arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas neitrofilo leukocītu absolūtais un relatīvais skaits inducētajās krēpās bija lielāks nekā veseliem nesmēķētājiem. Savukārt eozinofilo leukocītu absolūtais un relatīvais skaits bija būtiski palielināts abām bronhiālās astmas slimnieku grupām salīdzinājumā ar veseliem nesmēķētājiem un būtiski neatšķīrās starp abām astmas slimnieku grupām. Makrofāgu absolūtajā skaitā nebija būtiskas atšķirības starp pētītajām grupām, bet to relatīvais skaits veseliem nesmēķētājiem bija augstāks nekā pārējām pētītajām grupām. Tādējādi atšķirības makrofāgu relatīvajā skaitā inducētajās krēpās saistītas ar neitrofilo un eozinofilo leukocītu absolūtā skaita palielināšanos, būtiski nemainoties makrofāgu absolūtajam skaitam.

Līdzīga tendence kā inducētajās krēpās, bet ar zemāku ticamību, tika novērota venozo asiņu neitrofilo un eozinofilo leukocītu skaitā. Tika novērots palielināts neitrofilu absolūtais skaits venozajās asinīs smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem salīdzinājumā ar nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Palielināts eozinofīlu absolūtais un relatīvais skaits tika novērots smēķējošu bronhiālās astmas slimnieku asinīs salīdzinājumā ar veseliem nesmēķētājiem. Palielināts monocītu absolūtais skaits asinīs tika novērots gan smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas, gan smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem. Būtiski palielināts limfocītu absolūtais skaits venozajās asinīs tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas attiecībā pret veseliem nesmēķētājiem, kā arī smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem attiecībā pret nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem.

Kopējais leukocītu skaits venozajās asinīs smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem bija būtiski lielāks nekā nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un veseliem nesmēķētājiem.

Mūsu pētījumā neitrofilo leukocītu relatīvais skaits inducētajās krēpās nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem, smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas un veseliem nesmēķētājiem bija līdzīgs Balzano (1999) novērotajam neitrofilu relatīvajam skaitam inducētajās krēpās.

Turpretī smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem bija būtiski palielināts neitrofilu absolūtais un relatīvais skaits inducētajās krēpās, kā arī ar zemāku ticamību palielināts neitrofilu absolūtais skaits venozajās asinīs, kas liecina par pastiprinātu nespecifiskā iekaisuma procesu smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem.

Eozinofilu relatīvais skaits inducētajās krēpās nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem, smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas un veseliem nesmēķētājiem mūsu pētījumā bija līdzīgs ar Balzano (1999) pētījumā iegūtajiem rezultātiem un līdzīgs Pizzichini (1996;1997) pētījumos iegūtajiem rezultātiem veseliem nesmēķētājiem un smēķētājiem ar neobstruktīvu bronhītu. Smēķējošiem astmatīkiem eozinofilu relatīvais skaits inducētajās krēpās mūsu pētījumā bija $9,8 \pm 5,2\%$, kas ir zemāks nekā nesmēķējošiem astmas slimniekiem. Šo eozinofilu relatīva skaita samazinājumu smēķējošiem astmas slimniekiem var skaidrot ar neitrofilu absolūtā un relatīvā skaita pieaugumu šiem pacientiem, jo eozinofilu absolūtais skaits viņiem būtiski neatšķirās no nesmēķējošiem astmas slimniekiem.

Eozinofilu absolūtais skaits venozajās asinīs gan nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem, gan veseliem nesmēķētājiem mūsu pētījumā bija nedaudz zemāks nekā Pizzichini (1996) pētījumā, bet smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem eozinofilu absolūtais skaits mūsu pētījumā bija līdzīgs nesmēķējošu bronhiālās astmas slimnieku eozinofilu skaitam Pizzichini (1996) pētījumā. Piekrītam augšminētajiem autoriem, ka eozinofili krēpās ir daudz precīzāks astmatiska gaisa ceļu iekaisuma marķieris nekā asins eozinofili.

Mūsu pētījumā nebija būtiskas atšķirības starp ekstracelulārās glutaciona peroksidāzes (GPx) aktivitāti inducētajās krēpās nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un veseliem nesmēķētājiem, kā arī pārējām pētītajām pacientu grupām (smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas un nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem). Šie dati līdzinās Daulatbaev (2001) rezultātiem par inducēto krēpu kopējā

glutaciona daudzumu (peptīds, kurš nepieciešams GPx darbībai), kas neatšķirās astmatīķiem un veselīem cilvēkiem. Turpretī Comhair (2001) savos pētījumos atradis, ka astmas slimnieku elpceļos ir paaugstināta ekstracelulārās glutaciona peroksidāzes (eGPx) aktivitāte un palielināts eGPx mRNS daudzums bronhu epitēlija šūnās salīdzinājumā ar veselīem cilvēkiem.

Mūsu pētījumā netika novērotas arī būtiskas atšķirības katalāzes aktivitātē un substrāta oksidējamībā inducētajās krēpās.

Mūsu pētījumā nesmēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem asins plazmas glutaciona peroksidāzes aktivitāte būtiski neatšķirās no veselīem nesmēķētājiem. Līdzīgi arī Fenech (1998) un Tekin (2000) pētījumos asins eritrocītu glutaciona peroksidāzes aktivitātei nebija būtiskas atšķirības starp bronhiālās astmas un kontroles grupām. Tekin (2000) neatrada arī katalāzes aktivitātes būtiskas atšķirības, bet eritrocītu superoksīda dismutāzes aktivitāte astmas slimniekiem bija pazemināta (Fenech, 1998; Tekin, 2000).

Līdzīgi eritrocītiem arī asins neitrofilo un eozinofilo leikocītu glutaciona peroksidāzes aktivitātei nebija būtiskas atšķirības starp bronhiālās astmas un kontroles grupām (Misso, 1998). Turpretim mūsu atrastā būtiski palielinātā glutaciona peroksidāzes aktivitāte asins plazmā tika novērota smēķējošiem astmatīķiem un, ar zemāku ticamību, arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas salīdzinājumā ar veselīem nesmēķētājiem, kā arī smēķējošiem astmatīķiem attiecībā pret nesmēķējošiem astmas slimniekiem. Turpretim substrāta oksidējamība asins plazmā visām pētītajām grupām būtiski neatšķirās. Tas mūsaprāt liecina par mobilizētu antioksidatīvo aizsardzību pret tabakas dūmiem šīm abām pētītajām smēķētāju grupām.

Šajā mūsu pētījumā būtiski palielināts krēpu indukcijas ātrums tika novērots smēķējošiem bronhiālās astmas slimniekiem un, ar zemāku ticamību, arī smēķētājiem bez elpceļu obstrukcijas, kas liecina par paaugstinātu bronhu gļotu dziedzeru aktivitāti smēķētājiem, īpaši smēķējošiem astmas slimniekiem.

Secinājumi

1. **Smēķētājiem** novēro palielinātu neitrofilo leukocītu absolūto skaitu inducētajās krēpās, palielinātu krēpu indukcijas ātrumu un paaugstinātu glutaciona peroksidāzes aktivitāti asins plazmā salīdzinājumā ar nesmēķētājiem, kas liecina par nespecifiska iekaisuma procesu bronhos, kā arī antioksidatīvās aizsardzības mobilizāciju un bronhu gļotu dziedzeru aktivāciju.
2. **Smēķējošiem astmatiķiem** ir palielināts neitrofilo leukocītu relatīvais un absolūtais skaits inducētajās krēpās un paaugstināta glutaciona peroksidāzes aktivitāte asins plazmā, kas liecina, ka smēķēšana astmas slimniekiem pastiprina iekaisuma procesu plaušās.

Literatūra

1. Aebi, H. (1984) Methods in enzymology. *Academy Press Incorporation*, 105, 121–126.
2. ATS statement (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152, 77–121.
3. Balzano, G., Stefanelli, F., Iorio, C., De Felice, A., Melillo, E. M., Martucci, M., Melillo, G. (1999) Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160, 1486–1492.
4. Bast, A., Haenen, G. R. M. M., and Doelman, C. J. A. (1991) Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am. J. Med.*, 91, 2–13.
5. Bridges, R. B., Fu, M. C., and Rehm, S. R. (1985) Increased neutrophil myeloperoxidase activity associated with cigarette smoking. *Eur. J. Respir. Dis.*, 67, 84–93.
6. Casado, A., de la Torre, R., Lopez-Fernandez, E., Carrascosa, D., Venarucci, D. (1998) Superoxide dismutase and catalase in diseases of the aged. *Gac. Med. Mex.*, 134, 539–544.
7. Comhair, S. A., Bhatena, P. R., Farver, C., Thunnissen, F. B., Erzurum, S. C. (2001) Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *FASEB J.*, 15(1), 70–78.

8. Dauletbaev, N., Rickmann, J., Viel, K., Buhl, R., Wagner, T. O., Bargon, J. (2001) Glutathione in induced sputum of healthy individuals and patients with asthma. *Thorax*, **56**, 13–18.
9. DiSilvestro, R. A., Pacht, E., Davis, W. B., Jarjour, N., Joung, H., Trela-Fulop, K. (1998) BAL fluid contains detectable superoxide dismutase 1 activity. *Chest*, **113**, 401–404.
10. Djukanovic, R., Roche, W. R., Wilson, J. W., Beasley, C. R., Twentyman, O. P., Howarth, P. H., and Holgate, S. T. (1990) Mucosal inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **142**, 434–457.
11. Fahy, J. V., Liu, J., Wong, H., and Boushey, H. A. (1993) Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, 1126–1131.
12. Fenech, A. G., Ellul-Micallef, R. (1998) Selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in maltese asthmatic patients: effect of glucocorticoid administration. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **11**, 301–308.
13. Gibson, P. G., Girgis-Gabardo, A., Morris, M. M., Mattoli, S., Kay, J. M., Dolovich, J., Denburg, J., and Hargreave, F. E. (1989) Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax*, **44**, 693–699.
14. Halliwell, B. (1996) Antioxidants in human health and disease. *Ann. Rev. Nutr.*, **16**, 33–50.
15. Heffner, J. A., and Repine, J. E. (1989) State of the art: pulmonary strategies of antioxidant defence. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **140**, 531–554.
16. Hubbard, R. C., Ogushi, F., Fell, G. A., Cantin, A. M., Jallat, S., Courtney, M., and Crystal, R. G. (1987) Oxidants spontaneously released by alveolar macrophages of cigarette smokers can inactivate the active site of alpha 1-antitrypsin, rendering it ineffective as an inhibitor of neutrophil elastase. *J. Clin. Invest.*, **80**, 1289–1295.
17. Jatakanon, A., Uasuf, C., Maziak, W., Lim, S., Chung, K. F., Barnes, P. J. (1999) Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **160**, 1532–1539.
18. Kathawalla, S. A., Comhair, S., and Erzurum, S. C. (1996) Correlation of secretory glutathione peroxidase and glutathione in airways of smoking individuals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **153**, A812.
19. Kayembe, J. M., Louis, R., Corhay, J. L., Bury, T., Agnan, R., Weber, T., Duysinx, B. (1997) Usefulness of induced sputum analysis in pulmonary diseases. *Acta Clin. Belg.*, **52**, 106–111.

20. Keatings, V. M., Barnes, P. J. (1997) Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am. J. Crit. Care Med.*, **155**, 449–453.
21. Keatings V. M., Collins P. D., Scott M. D., Barnes P. J. (1996) Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **153**, 530–534.
22. Kelly, F. J. (1999) Glutathione: in defence of the lung. *Food. Chem. Toxicol.*, **37**, 963–966.
23. Kelly, F. J., Mudway, I., Blomberg, A., Frew, A., Sandstrom, T. (1999) Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet*, **354**, 482–483.
24. Kirby, J. G., Hargreave, F. E., Gleich, G. J., and O'Byrne, P. M. (1987) Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and non-asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **136**, 379–383.
25. Lacoste, J. Y., Bousquet, J., Chanez, P., van Vyve, T., Simony-Lafontaine, J., Lequeu, N., Vic, P., Enander, I., Godard, P., and Michel, F. B. (1993) Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **92**, 537–548.
26. Linden, M., Rasmussen, J. B., Piitulainen, E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L. A., and Brattsand, R. (1993) Airway inflammation in smokers with nonobstructive chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **148**, 1226–1232.
27. Maier, K. L., Leuschel, L., and Constabel, U., (1992) Increased oxidized methionine residues in BAL fluid proteins in acute or chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, **5**, 651–658.
28. McCusker, K., and Hoidal, J. (1990) Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophage from cigarette smokers and smoke-exposed hamsters. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **141**, 678–682.
29. Misso, N. L., Oroni, D. J., Watins, D. N., Stewart, G. A., Tompson, P. J. (1998) Glutathione peroxidase activity and mRNA expression in eosinophils and neutrophils of asthmatic and non-asthmatic subjects. *J. Leukoc. Biol.*, **63**(1), 124–130.
30. Morcillo, E. J., Estrela, J., Cortijo, J. (1999) Oxidative stress and pulmonary inflammation: pharmacological intervention with antioxidants. *Pharmacol. Res.*, **40**, 393–404.

31. Picado, C., Deulofeu, R., Leonart, R., Agusti, M., Mullol, J., Torra, M. (2001) Dietary micronutrients/ antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy*, **56**, 43–49.
32. Pin, I., Gibson, P. G., Kolendowicz, R., Girgis-Gabardo, A., Denburg, J. A., Hardgreave, F. E., and Dolovich, J. (1992) Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, **47**, 25–29.
33. Pinamonti, S., Muzzuli, M., Chicca, M. C., Papi, A., Ravenna, F., Fabri, L. M., and Ciaccia, A. (1996) Xanthine oxidase activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive lung disease. *Free Radic. Biol. Med.*, **21**, 147–155.
34. Pizzichini, M. M., Pizzichini, E., Clelland, L., Efthimiadis, A., Mahony, J., Dolovich, L., and Hargreave F. E. (1997) Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **155**, 1501–1508.
35. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Dolovich, J., Hargreave, F. E. (1997) Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **99**, 539–544.
36. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Evans, S., Morris, M. M., Squillace, D., Gleich, G. J., Dolovich, J., Hargreave, F. E. (1996) Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **154**, 308–317.
37. Rahman, I., MacNee, W. (2000) Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.*, **16**, 534–554.
38. Repine, J. E., Bast, A., Lankhorst, I., and the Oxidative Stress Study Group. (1997) Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 341–357.
39. Ronchi, M. C., Piragino, C., Rosi, E., Amendola, M., Duranti, R., and Scano, G. (1996) Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax*, **51**, 1000–1004.
40. Sedgwick, J. B., Vritis, R. F., Gourley, M. F., and Busse, W. W. (1988) Stimulus-dependent differences in superoxide anion generation by normal human eosinophils and neutrophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **81**, 876–883.
41. Siafakas, N. M., Vermeire, P., Pride, N. B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yrnault, J. C., DeCramer, M., Higgenbottom, T., Postma, D. S., and Rees, J. (1995) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.*, **8**, 1398–1420.

42. Sohn, H. O., Lim, H. B., Lee, Y. G., Lee, D. W., and Kim, Y. T. (1993) Effect of sub chronic administration of antioxidants against cigarette smoke exposure in rats. *Arch. Toxicol.*, **67**, 667–673.
43. Tatsuhito, T. O., Norihiro, U., Tavahide, M. (1983) Chemiluminescence of whole blood. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **26**, 66–75.
44. Tekin, D., Sin, B. A., Mungan, D., Misirligil, Z., Yavuzer, S. (2000) The antioxidative defence in asthma. *J. Asthma*, **37**, 59–63.
45. Tomaki M., Ichinose, M., Miura, M., Hirayama, Y., Yamauchi, H., Nakajima, N., Chirato, K. (1995) Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **151**, 613–620.
46. Thomas, P. S., Yates, D. H., and Barnes, P. J. (1995) Tumor Necrosis Factor- α increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **152**, 76–80.
47. Thompson, A. B., Daughton, D. M., Robbins, R. A., Ghafouri, M. A., Oehlerking, M., and Rennard, S. I. (1989) Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis: characterization and correlation with clinical parameters. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **140**, 1527–1537.
48. Vural, H., Uzun, K. (2000) Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma. *Can. Respir. J.*, **7**, 476–480.
49. Wallaert, B., Gressier, B., Marquette, C. H., Gosset, P., Remy-Jardin, M., Mizon, J., Tonnel, A. B. (1993) Inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking patients with or without emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, 1537–1580.
50. WHO/NHLBI Workshop Report., (1995) Global strategy of asthma management and prevention. National institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD. Publication No. 95–3659.
51. Власова, Ц. Н., Шабунина, Е. И., Переслегина, И. А. (1990) Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. *Лаб. Дело*, **8**, 19–22.
52. Семенова, Г. Н. (1991) Хемиллюминесценция при пероксидазной реакции окисления люминола перекисью водорода в различных средах. *Лаб. Дело*, **11**, 33–38.
53. Королюк, М. А., Иванова, Л. И., Майорова, И. Г., Токарев, В. Е. (1988) Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело*, **1**, 16–18.

Kopsavilkums

Maz pētīta smēķēšanas ietekme uz astmas slimnieku plaušu oksidantu-antioksidantu sistēmu un šūnu spektru inducētajās krēpās. Tādēļ mēs noteicām šūnu spektru inducētajās krēpās un krēpu supernatantā, noskaidrojām katalāzes (KAT), glutaciona peroksidāzes (GPx) aktivitāti un substrāta oksidējamību-ūdeņraža peroksīda izsaukto luminol-reaktīvo hemiluminiscences maksimālo amplitūdu (H). Pētījumā tika iekļauti: 13 veseli nesmēķētāji (VN), 22 smēķētāji bez elpceļu obstrukcijas (SBO), 14 nesmēķējoši bronhiālās astmas slimnieki (NA) un 18 smēķējoši bronhiālās astmas slimnieki (SA).

Iegūtie dati parāda, ka neitrofilo leukocītu relatīvais un absolūtais skaits inducētajās krēpās SA grupai ($51,9 \pm 13,2\%$ $3378 \pm 2078n/mm^3$) bija būtiski lielāks nekā VN grupai ($26,1 \pm 11,6\%$ $1149 \pm 736n/mm^3$ $p=0,0038$ un $p=0,044$) un NA grupai ($30,5 \pm 10,2\%$ $1341 \pm 923n/mm^3$ $p=0,011$ un $p=0,070$). Arī SBO grupai bija būtiski palielināts neitrofilo leukocītu relatīvais skaits inducētajās krēpās salīdzinājumā ar VN grupu. Eozinofilo leukocītu relatīvais un absolūtais skaits inducētajās krēpās bija būtiski augstāks gan SA ($9,8 \pm 5,2\%$, $569 \pm 441n/mm^3$ $p=0,0014$, $p=0,017$), gan NA ($19,4 \pm 11,3\%$, $606 \pm 452n/mm^3$ $p=0,0031$ $p=0,015$) grupām salīdzinājumā ar VN grupu ($0,36 \pm 0,29\%$, $15 \pm 14n/mm^3$). Līdzīga tendence bija novērojama arī asins neitrofilu un eozinofilu skaitā. Inducēto krēpu supernatantā netika novērotas būtiskas atšķirības antioksidatīvo fermentu KAT, GPx aktivitātē un substrāta oksidējamībā H starp visām pētītajām grupām. Asins plazmā tika novērota būtiski paaugstināta GPx aktivitāte SA grupai ($676 \pm 192U/L$) salīdzinājumā ar NA ($408 \pm 120U/L$ $p=0,017$) un VN ($425 \pm 122U/L$ $p=0,023$) grupām. Substrāta oksidējamība H un $\alpha 1$ -antiproteproteāzes koncentrācija būtiski neatšķīrās starp visām pētītajām grupām. Būtiski palielināts krēpu indukcijas ātrums tika novērots SA grupai ($0,52 \pm 0,21g/min$ $p=0,029$) salīdzinājumā ar VN grupu ($0,27 \pm 0,09g/min$).

Smēķētājiem, īpaši smēķējošiem astmatikiem, novērotais palielinātais neitrofilo leukocītu daudzums inducētajās krēpās, palielinātais krēpu indukcijas ātrums un paaugstinātā GPx aktivitāte asins plazmā liecina par persistējošu nespecifisku iekaisumu bronhos, kā arī antioksidatīvās aizsardzības mobilizāciju, gļotu dziedzeru un gļotšūnu aktivāciju.

LONG-TERM IMPACT OF RADIATION ON PLASMA CONCENTRATIONS OF CYTOKINES (IL-1 AND IL-6) AND ADHESION MOLECULES (ICAM-1 AND P-SELECTIN) IN CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS FROM LATVIA

Natalja Kurjāne, Mihails Kiršfinks*, Ella Hagina**, Artūrs Sočņevs**

BO VAS P. Stradiņš Clinical University Hospital, Centre of Occupational and Radiological Medicine, Pilsõņu iela 13, Rīga LV-1002, Latvia

*Institute of Immunology, University of Heidelberg,

Im Neuenheimer Feld 305, Heidelberg, D-69120, Germany

**Institute of Immunology, Medical Academy of Latvia,

Kronvalda bulv. 9, Rīga LV-1010, Latvia

Radiācijas iedarbība ir viens no iespējamiem iekaisuma reakcijas cēloņiem, kura var izraisīt tādas iekaisuma sekas kā audu fibroze vai nekroze. Ar radiācijas asociētu iekaisumu ir saistīti gan citokīni, gan adhezīvas molekulas. Mūsu darbs savā veidā ir unikāls, jo pirmo reizi Latvijā ir pētīti iekaisuma citokīni (IL-1beta un IL-6) un dažas adhezijas molekulas (ICAM-1 un P-selektīns) Černobiļas avārijas seku likvidētājiem. Tika izmeklētas 80 pacientu plazmas, no tām 40 – Černobiļas avārijas seku likvidētājiem ar visbiežāk sastopamām perifērās un centrālās nervu sistēmas slimībām kā polineuropātija un encefalopātija, un 40 donoru plazmas no praktiski veselīgiem cilvēkiem. Tika noteiktas IL-6, IL-1beta, ICAM-1 un P-selektīna koncentrācijas plazmā. Dokumentētās radiācijas devas svārstījās no 0.009 līdz 0.28 Grejiem. Pēc dažu zinātnieku datiem saņemtās radiācijas devas varētu būt 3-4 reizes lielākas. Pamatojoties uz to iegūto informāciju, analizējām atkarībā pēc pavadītā laika avārijas likvidācijas darbos: 1986. gadā no maija līdz augustam (t. s. "Joda" periods, kad ārējā radiācija bija lielāka) un 1987.–1990. g. (t. s. "Cēzija" periods, kad radiācija bija apmēram 3 reizes zemāka). Mūsu rezultāti liecina par ticami paaugstinātu IL-6 un P-selektīna, un pazeminātu ICAM-1 koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar kontroles grupu ($P < 0.01$). Černobiļas avārijas seku likvidētājiem nekonstatēja ticami atšķirīgu citokīnu un adhezīvo molekulu līmeni plazmā atkarībā no saņemtās radiācijas devas (vai no atrašanās gada Černobiļā).

Key words: Chernobyl clean-up workers, cytokines, IL-6, IL-1-, adhesion molecules, sICAM-1, sP-selectin.

Introduction

The Chernobyl nuclear power plant accident in northern Ukraine in April 1986 was the most recent and significant event in terms of its impact on the human population. The accident caused the release of extensive amounts of radioisotopes that were dispersed heterogeneously throughout a large geographic area. The nuclear fallout was mainly the result of fission products of uranium. In the early phase of the accident (approximately 2–3 month after exposure), iodine radioisotopes had the major impact on human health, whereas in the later phase of the accident, ^{137}Cs , ^{134}Cs , and ^{90}Sr were major contributors to health problems (Grollino et al., 1998).

Approximately 6000 Latvian inhabitants (men of reproductive age) participated in the clean-up works in Chernobyl area and were, thereby, exposed to ionizing radiation. Radiation exposure is known to cause inflammatory reactions with acute as well as sub-acute consequences (Van Der Meeren et al., 1999). Inflammation in association with radiation injury involves both cytokines and adhesion molecules (Gaugler et al., 1997; Quarmby et al., 1999).

Cytokines are proteins released by stimulated (e. g., irradiated) cells and tissues, and are implicated in the response to ionizing radiation (Rubin et al., 1995; Hong et al., 1995). Examples of radiation-induced cytokines include interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) (Ishihara et al., 1993; Hong et al., 1995). Activated macrophages, endothelial cells and various other cell types mainly produce IL-1. Interleukin-6 (IL-6) is produced by macrophages as well as by fibroblasts, T cells. These cytokines mediate inflammation by inducing synthesis of cell adhesion molecules (CAM) within the vascular endothelium. IL-1 binds to receptors on leukocytes and endothelial cells, also contributory to the inflammatory response. CAMs expressed on the surface of vascular endothelial cells include the selectin family (P-selectin) and the immunoglobulin super-family (e. g., ICAM-1). These CAMs interact with their respective counter-receptors on leukocytes to initiate inflammatory cell extravasations. P-selectin is not constitutively expressed on the surface of un-stimulated endothelial cells or platelets but is up-regulated rapidly upon stimulation by thrombin, histamine and complement fragments. Stimulation of endothelial cells with cytokines such IL-1 also induce P-selectin expression within 2–4 hours.

P-selectin is a key mediator of leukocyte rolling in inflammation. Extravasations of leukocytes from the circulation requires intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), which is expressed on the surface of endothelial cells in response to inflammatory cytokines (Quarmby et al., 1999). ICAM-1 is known to be present, but not on vasculatory endothelium, on a variety of cells including macrophages, T and B cells, on thymic. ICAM-1 interacts with its ligands on the surface of leukocytes to mediate their emigration. ICAM-1 also is involved in binding of leukocytes onto irradiated endothelium. Radiation-induced expression of ICAM-1 on cultured human endothelial cells has been observed (Hallahan et al., 1996).

In the current study, we investigated as well plasma concentrations of the pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6), as of soluble forms of ICAM-1 (sICAM-1) and P-selectin (sP-selectin) in Latvia's Chernobyl clean-up workers 13 years after the Chernobyl power plant accident.

Materials and Methods

Patients

The clinical research was conducted in the Center of Occupational and Radiological Medicine, P. Stradin's University Hospital in 1999, 13 years after the Chernobyl power plant accident. Forty Chernobyl clean-up workers suffering from most the common neurological diseases – polyneuropathy and encephalopathy (40 men, mean age 44 \pm 8 years), and a control group of age and sex matched healthy persons without a history of professional contacts with radioactivity (n=40) were included in the study. In 30 of 40 examined Chernobyl clean-up workers radiation exposure was documented. The external radiation doses were reported to be 0,009 to 0,28 Gy. However, it is generally considered that the actual doses could be two or even three times higher. Evidence for higher doses comes from measurements of gamma background doses made in the 30 km zone, and spatial and temporal variation of the major radio nuclides in relation to location on time spent on-site by the clean-up workers (Mironova et al., 1998).

EDTA plasma samples were taken, frozen immediately at -70°C and stored until assayed.

Chernobyl clean-up workers were subdivided to 2 groups:

- A. Individuals who were in Chernobyl in May–July 1986, the so-called “I period”, when the registered external radiation was the highest ($n=21$) (Ginzburg, H. and Reis, E., 1991) (15 of 21 these Chernobyl clean-up workers had a documented radiation dosage of $0,2\pm 0,06$ Gy), and
- B. Those who worked in Chernobyl for 3–6 months between 1987 and 1990, the so-called “Cs period”, when the registered external radiation was lower ($n=19$, 15 of 19 with a documented radiation dosage of $0,10,07$ Gy).

Cytokine and adhesion molecules measurements

Plasma concentrations of IL-1 β , IL-6, sICAM-1, and sP-selectin were measured by ELISA (R&D systems, Minneapolis, USA).

Statistical analysis

Data were statistically analyzed using the Student T-test and the Mann-Whitney U-test. Significance was considered at <0.01 .

Results

Plasma concentrations of IL-6 and sP-selectin were significantly ($p<0.01$) increased in Chernobyl clean-up workers as compared to healthy controls whereas IL-1 β levels were not affected (see Fig. 1 and Fig. 2). In contrast, plasma concentrations of sICAM-1 were significantly reduced in the radiated patients.

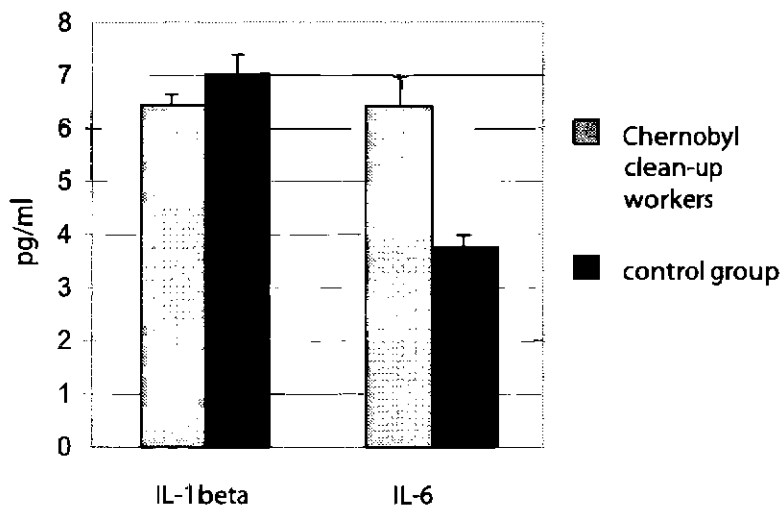


Fig. 1. Plasma concentrations of cytokines in all Chernobyl clean-up workers ($n=40$) and healthy controls ($n=40$). Significance $P<0.01$ for differences in Interleukin-6 levels (IL-6).

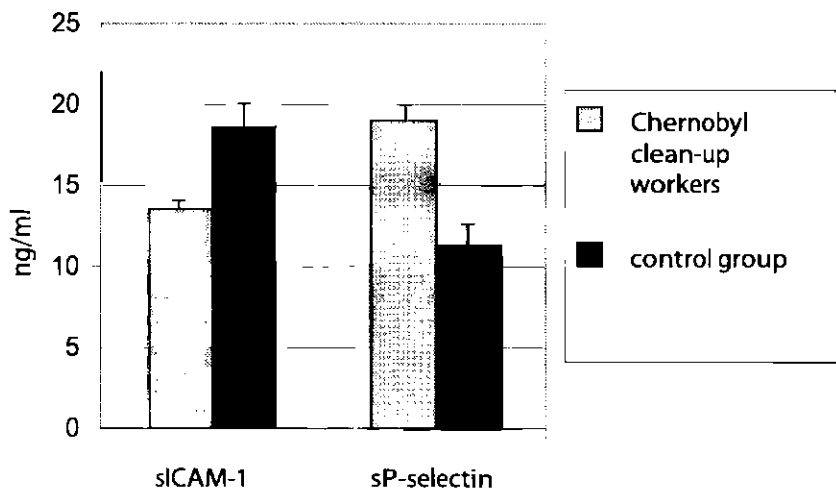


Fig. 2. Plasma concentrations of adhesion molecules in all Chernobyl clean-up workers ($n=40$) and healthy controls ($n=40$). Significance $P<0.01$ for both sICAM-1 and sP-selectin levels.

There were no significant differences in plasma concentrations of cytokines and adhesion molecules between individuals being exposed to different doses of radiation at 1986 versus 1987–1990 (see Table 1).

Plasma concentrations of several cytokines and adhesion molecules in clean-up workers employed at different years after the Chernobyl accident (April 26, 1986)

| Indices | Chernobyl clean-up workers | | Control group |
|-------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| | 1986 | 1987–1990 | |
| IL-1, pg/ml | 6.57±0.32 n=15 | 6.79±0.39 n=19 | 7.03±0.36 n=36 |
| IL-6, pg/ml | 8.06±1.25* n=19 | 5.82±0.59* n=20 | 3.77±0.22* n=40 |
| ICAM-1, ng/ml | 13.95±0.82* n=17 | 13.19±0.68* n=21 | 18.61±1.0* n=37 |
| P-selectin, ng/ml | 17.40±1.79* n=16 | 20.34±2.17* n=19 | 20.34±2.17* n=40 |

* $P < 0.01$ (as compared with control group)

Discussion

Recent clinical and experimental studies provide evidence that radiation-induced tissue injury is associated with an up-regulation of cytokines and cell adhesion molecules (Quarumby et al., 1999; Hallahan et Virudachalam, 1997; Behrends et al., 1994). Adhesive interactions between endothelium and circulating cells are crucial for the development of inflammatory reactions. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and P-selectin are adhesion molecules that regulate leukocyte migration, extravasations to inflammatory sites, and other immune cell interactions. The selectin family of adhesion molecules initiates the

first interaction between leukocytes and endothelium resulting in rolling of the leukocytes along the vascular wall (Robinson et al., 1999). Interaction between ICAM-1 expressed on endothelial cells and integrins on leukocytes consequently promotes adhesion and trans-endothelial migration of leukocytes (Hallahan et Virudachalam, 1997). Чехонин и др. (2000) wrote that soluble forms of CAMs are intact forms of expressed adhesion molecules, which somehow were expressed from cells membrane into plasma. Some soluble CAMs can inhibit the expression of adhesion molecules by endothelium. In contrast, other scientists found that soluble adhesion molecules reflect activation of endothelium, macrofages and lymphocytes and provides evidence for a strong local immune response (Jander et al., 1993; Hartung, 1993; Musso et al., 1994). Soluble ICAM-1, originating from T-cells, macrophages, endothelium, or glial cells, at increased concentrations in serum may be crucially involved in the migration of auto reactive T lymphocytes from blood to brain or peripheral nerves, and lead to inflammatory demyelinating diseases (Hartung, 1993).

Ionizing radiation has been recognized for a longtime to induce an inflammation-like response within irradiated tissues. Recent studies have shown that ICAM-1 expression can be induced by ionizing radiation (Behrends et al., 1994; Kyrkanides et al., 1999; Gaugler et al., 1997; Hallahan et al., 1996; Handschel et al., 1999; Kawana et al., 1999; Behrends et al., 1994; Heckman et al., 1998), mediating adhesion of leukocytes to endothelial cells (Hallahan et Virudachalam, 1997).

These findings suggested key role of ICAM-1 in radiation-induced tissue injury. Ischii and Kitamura (1999) found that serum levels of soluble ICAM after radiotherapy were significantly elevated that may be useful marker for the early detection of radiation pneumonitis.

Upon radiation expression of P-selectin by the endothelium was either increased (Tsujiino et al., 1999; Mollya et al., 1999), or was observed to be unchanged (Hallahan et al., 1996). A soluble form of P-selectin found in plasma has been described that might represent a proteolysis fragment or more likely a soluble splice variant lacking the trans-membrane domain (Ushiyama et al., 1993). Soluble P-selectin reflects expressed forms and may potentially provide more detailed insight into pathological situations. Sakai et al. (1998) suggested that soluble selectin family (sP-selectin) may reflect the disease activity of neuroimmunological disorders, for instance multiple sclerosis. In our study plasma concentrations of sICAM-1 were decreased in radiation-exposed

Chernobyl clean-up workers whereas sP-selectin levels were significantly elevated.

In addition to radiation, also various pro-inflammatory stimuli including cytokines up regulate expression of adhesion molecules (Heckmann et al, 1998). Both IL-1 and IL-6 mediate inflammation by binding to their respective receptors on endothelial cells in part by inducing the expression of the leukocyte adhesion molecules such as P-selectin and ICAM-1. Several authors argue, that IL-1 and/or IL-6 are not necessarily required for the induction of radiation-associated expression of adhesion molecule on the vascular endothelium (Hallahan et Virudachalam, 1997; Gaugler et al, 1997; Van Der Meren et al., 1999). In contrast, Kyrkanides et al. (1999) concluded that pro-inflammatory cytokines (such as IL-1 β , TNF- α) augment ICAM-1 expression on radiated vascular endothelium. Experimental data reveal that radiation injury is accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , TNF-a, IL-6 (Van Der Meeren et al., 1999; Kyrkanides et al., 1999; Gaugler et al., 1998). High concentrations of IL-6 were found in irradiated rats (Haveman et al., 1998).

In Chernobyl clean-up workers plasma concentrations of IL-6 were significantly increased but IL-1 β levels were not affected. Chernobyl clean-up workers are very difficult to investigate due to exposure to a variety of different factors such as external γ -irradiation immediately after the accident, incorporation of long-lived radio nuclides, heavy metals, chronic stress and/or depressive disorders (Ginzburg et Reiss, 1991). These factors also can lead to cell activation with cytokine production and expression of adhesion molecules. Elevated plasma concentrations of IL-1 β , IL-6 and γ -IFN were found in patients with depressive disorders independent on radiation exposure (Connor and Leonard, 1998). Maes et al. (1998) suggested that pro-inflammatory cytokines as IL-6, TNF- α and γ -IFN took part in the homeostatic responses to psychological stress. Furthermore, release of IL-1 β , TNF- α and γ -IFN by heavy metals (in particular zinc) can enhance the expression of the ICAM-1 (Martinotti et al., 1995).

In summary, even 13 years after radiation exposure Chernobyl clean-up workers present with high plasma levels of cytokines, accompanied by a high level of sP-selectin but not of sICAM-1. The increased plasma levels of IL-6 and sP-selectin could be the consequence of an inflammatory reaction to incorporated radio nuclides, to heavy metals and may even be modulated by psychosomatic stress.

References

1. Behrends, U., Peter, R., Hintermeier-Knabe, R., Eissner, G., Holler, E., Bornkamm, G., Caughman, S., Degitz, K. (1994) Ionizing radiation induces human intercellular adhesion molecule-1 in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, **103** (5), 726-730.
2. Connor, T. and Leonard, B. (1998) Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci.*, **62** (7), 583-606.
3. Gaugler, M., Squiban, C., Claraz, M., Schweitzer, K., Weksler, B., Gourmelon, P., Van der Meeren, A. (1998) Characterization of the response of human bone marrow endothelial cells to in vitro irradiation. *Br. J. Haematol.*, **103** (4), 980-989.
4. Gaugler, M., Squiban, C., Van der Meeren, A., Bertho, J., Vandamme, M., Mouthon, M. (1997) Late and persistent up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by ionising radiation in human endothelial cells in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.*, **72** (2), 201-209.
5. Grollino, M. G., Eleuteri, P., Mark, H. F., Bazzarri, S., Cavallo, D., Crescenzi, G. S., de Vita, R. (1998) Children exposed to chronic contamination after the Chernobyl accident: cytogenesis and radio toxicological analyzes. *Arch. Environ. Health*, **53** (5), 344-346.
6. Ginzburg, H. and Reis, E. (1991) Consequences of the nuclear power plant accident at Chernobyl. *Public Health Rep.*, **106** (1), 32-40.
7. Heckmann, M., Douwes, K., Peter, R., Degitz, K. (1998) Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionising radiation. *Experimental Cell. Research*, **238** (1), 148-154.
8. Hallahan, D., Kuchibhotla, J., Wyble, C. (1996) Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium. *Cancer Res.*, **56** (22), 5150-5155.
9. Hallahan, D. and Virudachalam, S. (1997) Ionizing radiation mediates expression of cell adhesion molecules in distinct histological patterns within the lung. *Cancer Res.*, **57** (11), 2096-2099.
10. Hallahan, D. and Virudachalam, S. (1997) Intercellular adhesion molecule 1 knockout abrogates radiation induced pulmonary inflammation. *Medical Sciences*, **94**, 6432-6437.
11. Handschel, J., Prott, F., Sunderkotter, C., Metze, D., Meyer, U., Joos, U. (1999) Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **45** (2), 475-481.

12. Hartung, H. (1993) Immune-mediated demyelination. *Ann Neurol*, **33** (6), 563–567.
13. Haveman, J., Geerdink, A. G., Rodermond, H. M. (1998) TNF, IL-1 and IL-6 in circulating blood after total-body and localized irradiation in rats. *Oncol. Rep.*, **5** (3), 679–683.
14. Hong, J., Chiang, C., Campbell, I., Sun, J., Withers, H., McBride, W. (1995) Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **33** (2), 619–626.
15. Ishihara, H., Tsuneoka, K., Dimchev, A., Shikita, M. (1993) Induction of the expression of the interleukin-1 gene in mouse spleen by ionizing radiation. *Radiat. Res.*, **143** (5), 320–326.
16. Ishii, Y. And Kitamura, S. (1999) Soluble intercellular adhesion molecule-1 as an early detection marker for radiation pneumonitis. *Eur. Respir. J.*, **13** (4), 733–738.
17. Jander, S., Heidenreich, F., Stoll, G. (1993) Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. *Neurology*, **43** (9), 1809–1813.
18. Kawana, A., Shioya, S., Katoh, H., Tsuji, C., Tsuda, M., Ohta, Y. (1997) Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 on alveolar macrophages in the acute stage of radiation-induced lung injury in rats. *Radiat. Res.*, **147** (4), 431–436.
19. Kyrkanides, S., Olschowka, J., Williams, J., Hansen, J., O'Banion, M. (1999) TNF alpha and IL-1 beta mediate intercellular adhesion molecule-1 induction via microglia-astrocyte interaction in CNS radiation injury. *J. Neuroimmunol.*, **95** (1-2), 95–106.
20. Martinotti, S., Toniato, E., Colagrande, A., Alesse, E., Alleva, E., Screpanti, I., Morrone, S., Scarpa, S., Frati, L., Hayday, A. (1995) Heavy-metal modulation of the human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) gene expression. *Biochem. Biophys. Acta*, **1261** (1), 107–114.
21. Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., Bosmans, E., De Meester, I., Benoy, I., Neels, H., Demedts, P., Janca, A., Scharpe, S., Smoth, R. (1998) The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induces anxiety. *Cytokine*, **10** (4), 313–318.
22. Mironova, N., Eglite, M., Churbakova, E., Zvagule, T., Riekstina, D., Karner, T. (1998) Electron spin resonance and instrumental neutron activation element analyses of Chernobyl nuclear power plant accident clean-up worker teeth. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, **52**, supplement, 194–196.

23. Mollya, M., Panyes, J., Casadevall, M., Salas, A., Conill, C., Biete, A., Anderson, D., Grander, D., Piquye, J. M. (1999) Influence of dose-rate on inflammatory damage and adhesion molecule expression after abdominal radiation in the rat. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **45** (4), 1011–1018.
24. Musso, A., Zanusso, G., Bonazzi, M., Tomelleri, G., Bonetti, B., Moretto, G., Vio, M., Monaco, S. (1994) Increased serum levels of ICAM-1, ELAM-1 and TNF-alpha in inflammatory disorders of the peripheral nervous system. *Ital. J. Neurol. Sci.*, **15** (6), 267–271.
25. Quarmby, S., Kumar, P., Kumar, S. (1999) Radiation-induced normal tissue injury: role of adhesion molecules in leukocyte-endothelial cell interactions. *Int. J. Cancer*, **82** (3), 385–395.
26. Robinson, S., Frenette, P., Rayburn, H., Cummiskey, M., Ullman-Cullere, M., Wagner, D., Hynes, O. (1999) Multiple, targeted deficiencies in selectins reveal a predominant role for P-Selectin in leukocyte recruitment. *Immunology*, **96** (20), 11452–11457.
27. Rubin, P., Johnston, C., Williams, J., McDonald, S., Finkelstein, J. (1995) A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **33** (2), 99–109.
28. Sakai, T., Inoue, A., Koh, C., Yamazaki, M., Yanagisawa, N. (1998) A study of soluble form of selectin family in the sera of patients with neuroimmunological disorders. *Rinsbo Shinkeigaku*, **38** (3), 197–202.
29. Tsujino, K., Kodama, A., Kanaoka, N., Maruta, T., Kono, M. (1999) Expression of pulmonary mRNA encoding ICAM-1, VCAM-1, and P-selectin following thoracic irradiation in mice. *Radiat. Med.*, **17** (4), 283–287.
30. Ushiyama, S., Laue, T., Moore, K., Erickson, H., McEver, R. (1993) Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin. *J. Biol. Chem.*, **268**, 15229.
31. Van Der Meeren, A., Squiban, C., Gourmelon, P., Lafont, H., Gaugler, M. (1999) Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine*, **11** (11), 831–838.
32. Чехонин, В. П., Шепелева, И. И., Жирков, Ю. А., Рябухин, И. А. (2000) Нейрональные молекулы клеточной адгезии. *Иммунологический анализ нейроспецифических антигенов/Под редакцией Чехонина В. П. Дмитриевой Т. Б., Жиркова Ю. А.М.: Изд. Медицина, с. 225–226.*

Summary

Radiation exposure is known to cause inflammatory reactions with acute as well as subacute consequences such as necrosis and fibrosis in tissues. Radiation-mediated inflammation involves both cytokines and adhesion molecules. This study was undertaken to evaluate plasma concentrations of interleukin-1beta (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and adhesion molecules such as intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and P-selectin in persons who participated in the clean-up work of the Chernobyl NPP explosion aftereffects. 40 Chernobyl clean-up workers suffering from most common neurological diseases – polyneuropathy and encephalopathy, and 40 healthy blood donors were analyzed for plasma levels of IL-6, IL1- β , sICAM-1 and sP-selectin 13 years after the accident. The documented external radiation dosage to the investigated Chernobyl clean-up workers was exposed from 0,009 to 0,28 Gy. Significantly elevated plasma concentrations of IL-6 and P-selectin but not of IL-1 β were found in Chernobyl clean-up labourers as compared to those in healthy blood donors ($p < 0.01$). There was no obvious association of cytokine and adhesion molecule levels with radiation doses, as individuals working in the Chernobyl area in 1986 at a time when the external radiation exposure was higher revealed similar plasma concentrations if compared to those of a later period of time (1987–1990).

Corresponding to: Dr. Nataļja Kurjāne,
BO VAS P. Stradiņš Clinical University Hospital,
Center of Occupational and Radiological Medicine,
Pilsonu iela 13,
Rīga LV-1002, LATVIA
phone 7-617050, fax 7-617050,
mob. 9224048,
e-mail: nkurjane@hotmail.com,

EVALUATION OF CHERNOBYL ACCIDENT LATE HEALTH EFFECTS BY HEMATOLOGICAL AND CLINICAL BIOCHEMISTRY TESTS

Alevtīne Leice¹, Rūta Brūvere², Natālija Gabruševa²,
Olita Heisele², Valdis Balodis³

¹ Outpatient Clinic "Dziedniecība", Rušāna iela 15, Rīga LV-1057

²Biomedical Research and Study Centre, University of Latvia,
Rātsupītes iela 1, Rīga LV-1067, email: bruvere@biomed.lu.lv

³ Faculty of Biology, University of Latvia, Kronvalda bulv. 4, Rīga LV-1586

Ar mērķi novērtēt pārejoša augsta radioaktīva piesārņojuma vēlino ietekmi uz veselību randomizētā ekspresmasveida pārbaudē laboratoriski izmeklētas perifērās asinis 137 Latvijas iedzīvotājiem, kuri 1986. un 1987. gadā piedalījās Černobiļas avārijas seku likvidēšanas darbos. Kontrolei analogā pārbaudē izmeklēti 89 atbilstoša vecuma un dzimuma Latvijas iedzīvotāji, kuri nav izbraukuši no Latvijas un kuriem nav bijusi profesionāla saskare ar jonizējošo radiāciju. Izmantoti 39 laboratorisko izmeklējumu testi, kas dod iespēju vērtēt eritropoēzi, leukopoēzi trombocitopoēzi, seruma fermentatīvo aktivitāti, lipīdu vielu maiņu, nieru un aknu darbību, humorālo imunitāti. Salīdzinot ar kontroles grupu, Černobiļas seku likvidētājiem statistiski ticami biežākas ir novirzes no starptautiski atzītām normām 23 testos. Viņiem biežāk sastop leukocitozi ar granulocitozi un limfocitopeniju, 25% Černobiļas seku likvidētājiem ir izmaiņas, kas liecina par anēmiju. Bioķīmisko testu novirzes liecina par antivielu deficītu 13–14%, nieru mazspēju 6–15%, aknu darbības traucējumiem, destruktīviem procesiem. Kontroles grupā minētās novirzes nav atrastas vai tās konstatētas daudz retāk ($p < 0,010,001$).

Introduction

The largest ever radiation accident involving nuclear reactor occurred on 26 April 1986 at the Chernobyl nuclear Power plant. The total radioactivity of the material released is estimated to have been 200 times higher from the combined releases caused by the atomic bombs dropped on Hiroshima and Nagasaki (WHO, 1995). As a result

extensive territory was polluted including water and agricultural produce. The clean-up workers were endangered not only by the external radiation but there was a real possibility to expose oneself to internal radiation by the consumption of radioactivity with food, water, air, dust (Ginzburg, and Reis, 1991). Clean-up workers of the Chernobyl accident after-effects who were sent to Chernobyl from Latvia provide an opportunity to investigate mainly the short-term impact of high-level radioactive contamination on the people's health. There are 6475 Latvian inhabitants who took part in the cleaning-up works in Chernobyl. After working in Chernobyl for a limited period of time (mainly for 3 month) they have been residing in Latvia i. e. in territories free from radioactive contamination (Filipovičs and Nikodemus, 1993). External radiation exposure was defined for about 40% of clean-up workers from Latvia. The recorded highest doses they have received is not exceeding 200 mSv. and can not be a cause of serious health disturbances other than stochastic ones. Nevertheless, most of the clean-up workers have several diseases each and the poly-symptomatic sicknesses exhibit tendency to progress (Churbakova *et al.*, 1998). Morbidity of clean-up workers exceeds that is observed in general population (Churbakova, *et al.*, 1997, 1998). The non-controlled progression of the diseases gives reason to believe that the principal cause of the health problems are radio nuclides of a long half-life and their daughter decay products received during work in the highly contaminated territories and incorporated in their bodies as a permanent radiation source. Different deviations of their immune functions have been demonstrated (Brūvere *et al.*, 1995 Илм, 1998; Kurjāne, 2001). The register of the clean-up participants of the Chernobyl accident has been established in Latvia and people are examined and treated still with regards to the laboratory investigation. Nevertheless, you cannot find scientifically summarised and published data of the haematological and biochemistry laboratory examination of the clean-up workers from Latvia.

Purpose of this investigation was the evaluation of late health effects of transitory high-level radioactive contamination by routine haematology and biochemistry tests.

Materials and Methods

Study subjects have been randomly selected during their health examination from 7 November 1996 to 29 January 1998. They were: 1) 137 residents of Latvia who have been working in Chernobyl for 3–5 months in 1986 and 1997, aged 41–54; they all were found healthy during their health examination before leaving for Chernobyl; 2) 89 age and sex matched residents of Latvia having no professional contacts with radioactivity (control). Both groups were screened using 18 haematological and 21 biochemistry laboratory tests carried out on appropriate conventional analysers in 2 laboratories – Riga clinical and biochemical laboratory “Dziedniecība” and Riga “E. Gulbja laboratory”. Both laboratories are certified according to General Criteria for Operation of Testing Laboratories accepted for Latvia in 1989. Blood cell tests (haemogram) were performed using haematological analyser Cell-Dyn 1700 (USA). Biochemical blood tests – using the analyser Cobas Mira (Germany). Serum protein electrophoresis results were analysed by Cormay gel Protein Densitometer (Poland).

Tests for estimation of erythron system were: erythrocyte histogram, red blood cell count (RBC), haemoglobin level, haematocrit (HCT), mean of red blood cell volume, mean cell haemoglobin, mean of red blood cell hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width.

Tests for estimation of leukothron system: leukocyte histogram, white blood cell count, lymphocyte count, granulocyte count, and middle cell count.

Tests for characterisation of platelets: platelet histogram, platelets count (PLT), mean platelet volume, plateletcrit (PCT), heterogeneity of platelets.

Biochemistry tests: total serum proteins, fractions (albumin, α 1–, α 2–, β , γ -globulin), immunoglobulins A, G, M (IgA, IgG, IgM), urea, creatinine, cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL), bilirubin, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkaline phosphatase (AP), lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), γ -glutamyltransferase (GGT).

Groups were compared by Student test and Fisher method.

Results

Comparisons of the incidence of significant deviations from the normal levels in both groups are presented in the table.

Frequency of Changed Laboratory Tests

| Tests | Deviation from normal level | Clean-up workers (%) | Control group (%) | P |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| Leukocytes | >9x10 ⁹ /l | 24.8 | 6.5 | <0.001 |
| Lymphocytes | <20% | 7.4 | 0 | <0.01 |
| Granulocytes | >6.3x10 ⁹ /l | 16.8 | 6.3 | <0.001 |
| | >70% | 13.9 | 3.2 | <0.05 |
| | <50% | 8.8 | 22.6 | <0.05 |
| RBC | <4.5x10 ¹² /l | 25 | 9.7 | <0.05 |
| Haematocrit | <38% | 25 | 3.2 | <0.001 |
| MCHC | >360g/l | 50.7 | 9.7 | <0.001 |
| PLT | <150x10 ⁹ /l | 14.7 | 3.0 | <0.05 |
| PCT | <0.17% | 9.8 | 0 | <0.01 |
| Serum proteins: | | | | |
| Total protein | >87g/l | 14 | 0 | <0.001 |
| α ₂ -globulin | <6.4% | 4.8 | 0 | <0.05 |
| γ-globulin | >19.3% | 16.9 | 3.8 | <0.05 |
| Immunoglobulins: | | | | |
| IgM | <0.6g/l | 13.0 | 0 | <0.01 |
| | >2.8g/l | 7.8 | 0 | <0.05 |
| IgG | <8g/l | 14.8 | 0 | <0.001 |
| Urea | >8.3 mM | 6.4 | 0 | <0.05 |
| Creatinine | >97 mM | 14.6 | 0 | <0.001 |
| Triglycerides | >1.82 mM | 17.4 | 63.3 | <0.001 |
| Cholesterol | >5.2 mM | 44 | 30 | <0.05 |
| HDL | <1.42 mM | 71.0 | 31.0 | <0.001 |
| | >2.0 mM | 8.0 | 0 | <0.05 |
| Bilirubins | >17.0 μM | 17.6 | 3.3 | <0.05 |
| AP | >117.0 U/l | 14.6 | 0 | <0.001 |
| LDH | >450 U/l | 34.4 | 0 | <0.001 |
| CPK | >170 U/l | 15.4 | 0 | <0.01 |
| GGA | >50 U/l | 28.4 | 3.8 | <0.01 |

Haemogram shows increased incidence of leukocytosis, granulocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia and anaemia in clean-up workers group. The activities of enzymes, such as LDH, KFK, GGT and AP were much greater in the clean-up workers in contrast to those in control group and the incidence of the increased activities are significantly higher in the clean-up workers group. Nor important deviations from the normal level or differences in comparison with those in control group had been observed as regards to activity of amino transferases (AST, ALT). In 1428. 4 of clean-up participants symptoms of chronic liver dysfunction were found. They are: increased level of bilirubin (in 17. 6), IgA (in 13. 1), increased activity of LDH and GGT (in 28. 4). Very distinct changes have been found in tests characterising metabolism of lipids (cholesterol, triglicerides, HDL) and in the indices of humoral immunity (immunoglobulins). Chernobyl clean-up workers demonstrate changes in lipids metabolism 1. 22 times more often than residents of Latvia without history of professional contacts with radioactivity do. 615 of clean-up participants manifested symptoms of renal insufficiency by increased level of creatinine and urea.

Discussion

Significant deviations from the normal levels are evident in 8 haematological and 15 biochemistry tests. Haematological changes along with revealed deficiency of IgG and IgM could be partly explained by continuous exposure of Chernobyl clean-up workers' bone marrow and thymus to radioactive strontium, accumulated in bones, as the tested Chernobyl clean-up workers' teeth have bradioactivity from strontium 90 (Mironova *et al.*, 1998; Brūvere, *et al.* 1999). The participants of clean-up works from Byelorussia, Russia and Ukraine demonstrate partly the same tendencies in 89 years after the accident especially leukocytosis as well as contrary tendencies – lymphocytosis, granulocytopenia, and increased number of erythrocytes and haemoglobin concentration (Аклеев, Косенко и др., 1991; Бородкин, 1996; Васильев и др., 1994). Discrepancy between the changes of indices reported from different scientists from Russia and our data could be explained by the fact that the participants from Latvia do not receive constant extra-incorporated radionucleoids from the environment. By comparing of our results with the published data from Russia,

Byelorussia and Ukraine of the same kind it turns clear that the haematological pathologies found after 11 years in clean-up workers from Latvia are similar to those found in clean-up workers from polluted regions after 57 years, i. e. some 45 years earlier (Зверкова, 1991; Цыб, 1998). Thus, the difference is in time and mainly quantitative, e. g. if the clean-up participants from Pripet show the symptoms of leukocytosis 45 years after the accident then the participants from Kaluga region after 7 years, the participants from Latvia only after 9 years (Brūvere et al., 1995). The haematological changes still remain after 11 years. The obtained results concerning the metabolism of lipids show some liver dysfunction, increased risk of atherosclerosis and ischemic disease. Increase of bilirubin level in the blood serum also denotes liver dysfunction (Paul, 1986). Dysfunction of kidneys is manifested by increase of urea and creatinine in 6. 414. 6% of the clean-up participants that is significant difference in comparison with the control group. Our data concerning the increased activity of the enzymes may suggest destructive changes in the liver, kidneys and heart as well as in the bone tissues (Paul, 1986). Similar biochemistry signs of liver dysfunction, destructive changes in muscles as well as signs of changed lipoprotein metabolism in Chernobyl clean-up workers and in people chronically irradiated by incorporated radionuclides have been reported (Деденко и др. 1990; Мардашко, 1991; Чаяло и др. 1989). The revealed polymorphism of the changes corresponds to the clinical poly-symptoms of clean-up workers from Latvia (Churbakova et al., 1998).

References

1. Brūvere, R., Heisele, O., Zvagule, T., Volrate, A., Duks, A., Churbakova, E. (1995) The immune state of Latvia's inhabitants involved in the clean-up of high levels of radioactivity in Chernobyl. *Acta Medica Baltica*, 2(1), 36–43.
2. Brūvere, R., Mironova-Ulmane, N., Feldmane, G., Volrāte, Ā., Zvagule, T. (1999) β -radioactivity of the teeth and the ability of leukocytes to produce interferons in Chernobyl accident clean-up workers. *Physica Medica*, 15(3), 180–181.
3. Churbakova, E., Eglite, M., Farbtuha, T., Zvagule, T., Jekabsone, I. (1997) The influence of ionizing radiation to Chernobyl nuclear power plant accident clean-up workers health status in Latvia. *Ecotoxicology and Environmental Safety. Abstracts of Central European Conference*, Latvia, 93–94.
4. Churbakova, E., Farbtuha, T., Zvagule, T., Eglite, M., Jekabsone, I., Eglite, A. (1998) The health status of Chernobyl nuclear power plant accident liquidators from Latvia. *Proc. Latvian Acad. Sci.*, 52, Supplement, 187–191.
5. Filipovičs, J., Nikodemus, O. (1993) Radionuklīdi Latvijas teritorijā. *Latvijas Arsts*, 2, 204–212.
6. Ginzburg, H. and Reis, E. (1991) Consequences of the nuclear power plant accident at Chernobyl. *Public Health Rep.*, 106 (1), 32–40.
7. Kurjane, N. (2001) *Clinical and Immunological investigation of Chernobyl clean-up workers 13–14 years after accident. Doctorant Theses*, Riga, p. 37.
8. Mironova, N., Eglite, M., Churbakova, E., Riekstina, D., Karner, T (1998) Electron spin resonance and instrumental neutron element analyses of Chernobyl nuclear power plant accident clean-up workers teeth. *Proc. Latvian Acad. Sci.*, 52, Supplement, 194–196.
9. World Health Organization. (1995) Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programs. *Summary report. Geneva: World health Organization*, 1995.
10. Paul, I. L. (1986) *Blue Book of Diagnostic Tests*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London. 521 pp.
11. Аклеев А., Косенко, М. (1991) Количественная, функциональная и цитогенетическая характеристика лимфоцитов и некоторые показатели иммунитета у лиц, принимавших участие в аварийно-восстановительных работах на Чернобыльской АЭС. *Гематология и трансфузиология*, 8, 24–26.

12. Аклеев, А., Косенко, М. (1991) Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению. *Иммунология*, 6, 46.
13. Бородин, Б. А. (1996) Отдаленные последствия хронического облучения человека: гематологическое исследование. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 41, 28–30.
14. Васильев, А. В., Самсонов, М. А., Покровский, В. Б., Покровская Г. Р., Лечаев, М. М. (1994) Характеристика гуморальной иммунной системы и процессов липидной пероксидации у детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами. *Вопр. Мсд. Хим.*, 40(2), 21–24.
15. Деденко, И. К., Захараш, М. П., Ганич, О. Н., Сиксай, Л. Т. (1990) Влияние хронического внутреннего облучения инкорпорированными радионуклидами на функциональное состояние печени. *Терапевт. Арх.*, 62(10), 38–40.
16. Зверкова, А. С., Перехрестенко, П. М., Дарчук, Г. Ф., Евтух, В. П., Братусь, Г. Г. (1991) Состояние кровеносной системы у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС. *Итоги оценки медицинских последствий Чернобыльской АЭС.*, Киев, 82–83.
17. Мардашко, А. А. (1991) Оценка функционального состояния печени и мышечной системы у лиц, подвергшихся ионизирующему излучению. *Итоги оценки медицинских последствий Чернобыльской АЭС.*, Киев, 142–143.
18. Цыб, А. Ф. (1998) Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 43(1), 18–23.
19. Чаяло, П. П., Чоботько, Г. М., Гимеялис, И. В. (1991) Четырехлетнее наблюдение за динамикой изменения липидного и липопротеинового спектра крови у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. *Итоги оценки медицинских последствий Чернобыльской АЭС.*, Киев, 249.

Summary

This investigation is provided for evaluation of late health effects of transitory environmental high level radioactive contamination. Subjects of the study were 137 residents of Latvia who have been working in Chernobyl during 1986 and 1997 and 89 inhabitants of Latvia having no professional contacts with radioactivity (control). Both groups were screened 11 years after the work in Chernobyl by using 18 haematologic and 21 biochemistry laboratory tests carried out on appropriate conventional certificated analysers, and data compared by the Student test and Fisher method. Our data revealed leukocytosis, granulocytosis and lymphopenia in combination with thrombocytopenia in 14.7% and anaemia in about 25% of clean-up workers. The biochemistry laboratory tests showed deficiency of liver and renal functions as well as increased enzymatic activity of blood serum in 14–28% and antibody deficiency in 13–14% of clean-up workers. Changes in the levels of cholesterol, triglycerides and high-density lipoproteins confirm increased risk of atherosclerosis and ischemic disease in Chernobyl clean-up workers.

Corresponding to:

R. Brūvere LU BMC, Rātsupītes iela 1,

Rīga LV-1067, Latvia.

E-mail: bruvere@biomed.lu.lv,

phone: 7808215

INVALIDU INTEGRĀCIJA VISPĀRIZGLĪTOJOSĀS
SKOLĀS – MEDICĪNISKA, PSIHOLOĢISKA
VAI PEDAGOĢISKA PROBLĒMA?
FIZISKI UN GARĪGI ATPALIKUŠU BĒRNU INTEGRĀCIJAS
PIEREDZE PRIVĀTAJĀ PAMATSKOLĀ “PATNIS”

Zane Ozola¹, Maija Kokare²

¹Pedagoģijas un psiholoģijas institūts, Latvijas Universitāte,
Kronvalda bulvāris 4, Rīga LV-1010

²Privātā pamatskola “Patnis”, Gregora iela 13a, Rīga, LV-1046

Democratic society provides everybody regardless of his nationality, race, religious confession or health with appropriate education. It is declared by world's most civilized countries decades ago. Promotion of the integration the children with special needs is declared in Latvia officially, but it is not actually realized yet. The idea of integration has been approved in the practical life mainly by non-governmental organizations. The integration of the children with special needs is realized in the private school “Patnis”. It is observed that the integration process is rather successful in the small school due to good cooperation between the school and parents. The optimal ratio between children with special needs and healthy children is 1 : 10. The special education for teachers and community, including parents of children with special needs, is needed for improvement of this integration process in Latvia. Two directions are of importance in the educational field – the work with the parents of the children with special needs and with the community.

Ievads

Divdesmitā un divdesmit pirmā gadsimta mijā izglītība tiek uzskatīta par vienu no lielākajām cilvēka vērtībām, un izglītots cilvēks ir demokrātiskas sabiedrības augstākā vērtība. Tā, ka demokrātiskā sabiedrībā ikvienam ir tiesības uz izglītību neatkarīgi no viņa tautības, rases, reliģiskās piederības vai veselības stāvokļa, pasaules attīstītās demokrātiskās valstis ir deklarējušas jau vairākus gadu desmitus. Arī

Latvija vēlas iet demokrātijas ceļu, un kā demokrātiskai valstij tai ir jādomā par to, kā nodrošināt izglītību ikvienam tās iedzīvotājam (2, 2000). Šajā rakstā apskatītas problēmas, kas skar bērnu ar īpašām vajadzībām jeb invalīdu izglītošanu un integrēšanu vispārizglītojošā skolā.

Tradicionāli un vēsturiski pieņemts bērnus ar īpašām vajadzībām izmeklēt galvenokārt no medicīniskā viedokļa. Pie bērniem ar īpašām vajadzībām pieskaitāmi:

- bērni ar nopietnām iedzimtām vai iegūtām fiziskās veselības problēmām;
- garīgi atpalikuši bērni;
- bērni ar mācīšanās grūtībām;
- bērni ar psiholoģiskas, emocionālas dabas vai uzvedības problēmām;
- bērni ar valodas problēmām;
- autiski bērni.

Agrāk šie bērni tika šķiroti, klasificēti un parasti atdalīti no sabiedrības un vispārējās izglītības sistēmas. Tikai, sākot ar šī gadsimta 60.–70. gadiem, galvenokārt pateicoties vecāku uzstājībai, vairumā Eiropas valstu, kā arī ASV un Kanādā ir sākts bērnu ar īpašām vajadzībām integrācijas process vispārizglītojošās skolās (Kenward, 1997; Smith, et al., 1995). Latvijā un citās postkomunistiskajās valstīs integrācijas process ir tikai aizsācies, jo padomju laikā cilvēku ar invaliditāti “nebija” jeb viņi tika izvietoti speciālās iestādēs. Šībrīža Latvijas Izglītības koncepcijā un Latvijas Izglītības likumā paredzēts, ka ikvienam invalīdam ir tiesības mācīties tajā vispārizglītojošajā vai speciālajā skolā, kurā viņš vēlas. Tomēr reālā situācija ir tāda, ka bērnus ar nopietnām veselības problēmām valsts un pašvaldību vispārizglītojošajās skolās pārsvarā neuzņem. Šajā rakstā analizēta situācija Latvijā garīgi un fiziski atpalikušu bērnu integrēšanā vispārizglītojošās skolās, kā arī izvērtēta bērnu ar fizisku un garīgu atpalicību sešu gadu integrācijas pieredze privātajā pamatskolā “Patnis”.

Materiāls un metodes

Apkopojot informāciju par Latvijas bērniem, kuriem ir speciālas jeb īpašas vajadzības, konstatējām, ka vismaz vienam no desmit bērniem ir iedzimti vai viņu dzīves laikā radušies attīstības traucējumi. Dati liecina, ka 40% bērnu ir nepieciešama medicīniskā palīdzība, 50% pusaudžu vecumā no 11 līdz 15 gadiem ir sūdzības par sliktu garastāvokli, nervozitāti un miega traucējumiem. Vairāk nekā 50% no visām slimībām, ar kurām slimo bērni, ir saistītas ar elpošanas sistēmu, kā arī pieaug ar tuberkulozi saslimušo bērnu skaits. Ar katru gadu palielinās to bērnu skaits, kuriem ir skolioze, dzirdes, redzes un valodas traucējumi, pieaug saslimstība ar psihiskām slimībām. Bērnu veselību ietekmē arī tas, ka Latvijā dzemdības bez sarežģījumiem ir tikai 40–50% gadījumu (1, 1998).

Latvijas Izglītības un zinātnes ministrija ir izstrādājusi eksperimentālu programmu "Integratīvo skolu tīkla izveide valstī no 1998. līdz 2003. gadam", kas paredz, ka Latvijā darbosies 7 integratīvās skolas: Rīgā 66. vidusskola, 71. vidusskola, 45. vidusskola, 85. vidusskola, kā arī Daugavpils 12. vidusskola, Gulbenes 2. vidusskola, Gaujienas internātskola. Ņemot vērā, ka 2000. /2001. mācību gadā Latvijā ir 1074 skolas, tikai septiņas integratīvās skolas nevar apmierināt visu invalīdu vajadzības. Var konstatēt, ka valsts nepilda minēto integrācijas programmu. Statistika (3, 2001) rāda, ka par spīti valsts deklarētajam katra bērna tiesībām mācīties vispārīzglītojošā skolā, joprojām ir tendence palielināties speciālo skolu skaitam (1999. /2000. mācību gadā no 1095 skolām 56 ir speciālās skolas, bet 2000. /2001. mācību gadā speciālo skolu skaits ir 64, jo tagad par speciālajām skolām tiek uzskatītas arī sanatorijas internātskolas).

Neatkarīgi no valsts izveidotās integrācijas programmas bērnu ar īpašām vajadzībām integrēšanu sabiedrībā veic nevalstiskais sektors: dažādas invalīdu biedrības, invalīdu apmācības centri, atbalsta fondi, privātskolas u. c.

Vadoties pēc Rietumu valstu pieredzes bērnu ar īpašām vajadzībām integrēšanā vispārīzglītojošajās skolās, privātajā pamatskolā "Patnis" kopš 1995. /96. mācību gada 10% no visiem skolēniem ir bērni ar īpašām vajadzībām jeb, precīzāk – bērni ar fizisku invaliditāti. Kopš 1998. /99. mācību gada skolā mācās arī viens bērns ar garīgu atpalcību. Ņemot vērā to, ka 1995. gadā integrācijas ideja Latvijā bija pavisam jauna un pat Izglītības ministrijas atbildīgie speciālisti kategoriski norādīja, ka vislabākais invalīdu izglītošanās veids ir mācības speciālajās

skolās, "Patnī" integrācija tika uzsākta pakāpeniski – izveidojot sagatavošanas klasi, kurā no 12 bērniem puse bija ar fizisku invaliditāti. Pieredzes nebija, tomēr darbs tika uzsākts. Šobrīd trīs no šiem bērniem mācās "Patņa" 5. klasē, bet kopumā skolā no 90 skolēniem 10 bērni ir ar fiziskiem traucējumiem, bet viens ar garīgu atpalicību (1. tabula).

Deviņi no šiem skolēniem mācās savam vecumam atbilstošā klasē. Seši no viņiem nav uzņemti pašvaldības skolās, piedāvājot viņiem mājapmācību. Visi skolēni ar fizisko invaliditāti skolā mācās bez maksas. Valsts vai pašvaldība šo bērnu mācības finansiāli neatbalsta.

Bērnu ar īpašām vajadzībām integrēšanās process "Patnī" ir mērķtiecīgi novērots sešus gadus.

1. tabula

Bērni ar īpašām vajadzībām privātskolā "Patnis"
2000./2001. mācību gadā

| Nr. | Dzimums | Vecums (gados) | Diagnoze |
|-----|---------|----------------|--|
| 1. | Vīr. | 7 | A Hemofilija |
| 2. | Siev. | 12 | Multiplas iedzimtas visu ekstremitāšu anomālijas |
| 3. | Vīr. | 11 | Labās rokas parēze pēc dzemdību traumas |
| 4. | Vīr. | 10 | B Hemofilija |
| 5. | Vīr. | 12 | Iedzimta aknu fibroze ar aknu funkcijas traucējumiem |
| 6. | Vīr. | 12 | Barības vada stenoze pēc ķīmiska barības vada apdeguma |
| 7. | Vīr. | 12 | A Hemofilija |
| 8. | Siev. | 13 | Labās rokas protēze |
| 9. | Vīr. | 16 | Progresējoša miodistrofija |
| 10. | Vīr. | 12 | Wilmsa Tumors |
| 11. | Siev. | 10 | Smaga garīga atpalicība |

vīr. – vīrieši

siev. – sievietes

Rezultāti un diskusija

Sešu gadu laikā, novērojot integrācijas procesu skolā "Patnis", ir izveidojusies noteikta pedagoģiska sistēma, kas ļauj šim procesam noritēt veiksmīgi. Novērojumi liecina, ka gan veselajiem, gan slimajiem bērniem pastāv savstarpējas problēmas pirmos vienu līdz divus gadus, kamēr invalīds iejūtas klases un skolas kolektīvā. Lielākoties problēmas rada vecāku neticība, ka integrācija ir iespējama. Novērots, ka darbam traucē tieši invalīdu vecāki, jo viņi ir pieraduši, ka viņiem nav, uz ko paļauties. Līdz ar to viņi netic, ka skolas kolektīvam attiecībā uz viņu bērnu ir vislabākie nodomi. Bez tam invalīdi nereti ir izlutināti un pieraduši, ka vecāki viņus vienmēr aizstāv. Invalīdam skolā "Patnis" nav privilēģiju, viņam jādara tas pats, kas veselam bērnam (izņēmums ir tikai tad, kad tas tieši attiecas uz bērna fizisko nespēju kaut ko veikt), tāpēc gadījumos, kad bērns saņēmis rājienu vai sliktu atzīmi, vecāki izrāda savu sašutumu. Pedagogu kompetencē ietilpst darbs ar vecākiem, un tas ir viens no svarīgākajiem priekšnoteikumiem veiksmīgai bērna integrācijai vienaudžu vidū.

Pieredze rāda, ka integrācijas process rit veiksmīgi, ja šis jautājums tiek regulāri pārrunāts ar veselo un slimo bērnu vecākiem, ar citiem skolotājiem, visu skolas darbinieku sastāvu.

Attiecībā uz invalīdu adaptācijas procesu, kas pēc autoru novērojumiem ilgst apmēram pirmos divus gadus, var konstatēt, ka ir divu veidu adaptēšanās – viena bērnu grupa ir kūtri, klusi, baidās no vienaudžiem, otra grupa ir pretēja – ļoti aktīvi, pat agresīvi cīnās par savu vietu klases un skolas kolektīvā.

Integrācijas rezultāts "Patnī" ir pozitīvs, un Latvijas apstākļos, ņemot vērā šo pieredzi, bērnu ar īpašām vajadzībām integrācija vispār-izglītojošā skolā ir iespējama bez milzīgiem kapitālieguldījumiem, kas nereti tiek minēts kā galvenais šķērslis integrācijai. Vērojot 11 skolēnu integrēšanos skolā "Patnis", konstatēts, ka galvenais šķērslis integrācijas procesa veiksmīgai norisei ir sabiedrības negatīvā attieksme pret "cītdiem" cilvēkiem. Tomēr pastāv arī virkne citu faktoru, kas neveicina integrācijas procesu Latvijā. Tie ir: slimo bērnu vecāku kūtrums un bailes uzsākt cīņu par sava bērna tiesībām uz izglītību, skolu materiālās bāzes neatbilstība invalīdu vajadzībām, naudas trūkums, valsts likumdošanas neatbilstība realitātei attiecībā uz invalīdu izglītošanos, pedagogu kvalifikācijas trūkums.

Skolas "Patnis" vadība un pedagoģiskais kolektīvs ir mēģinājis lauzt Latvijas sabiedrībā pastāvošos stereotipus par to, ka invalīdi nevar mācīties vispārīzglītojošā skolā. Tā, piemēram, ir vairāki simptomātiski gadījumi, kas saistīti ar minētajiem 11 skolēniem un kas attiecināmi uz situāciju Latvijā vispār.

8. klases skolēns, kura diagnoze ir progresējoša miodistrofija, katru dienu tiek atvests uz skolu ar skolas mikroautobusu, ar rokām uzneš otrajā stāvā uz klases telpu. Klases biedri pilnībā respektē viņa vajadzības (pienes pusdienas u. c.). Šis skolēns "Patni" mācās piekto gadu un, autoruprāt, integrācija ir ļoti veiksmīga. Tomēr pirmos divus gadus pedagogiem bija lielas problēmas kontaktēties ar viņa vecākiem, jo bērna dzīves ilgums bija noteikts 10 gadu (tagad viņam ir 16 gadu) un māte nesaskatīja nekādas iespējas paildzināt bērna dzīvi, kā arī pauda naidīgu attieksmi pret skolas pūlēm viņas dēla skološanā. Māte nevarēja noticēt, ka ir skola un skolotāji, kuri labprātīgi strādā ar viņas slimu bērnu, jo agrāk visur viņai ticis norādīts, ka bērna situācija ir bezcerīga un ar bezcerīgi slimu bērnu nav vērts strādāt. Pakāpeniski un mērķtiecīgi strādājot ar vecākiem, ir panākts, ka konkrētais bērns skolā jūtas labi un pārējie skolas bērni viņu uztver tāpat kā jebkuru citu skolēnu. Māte joprojām skolā parādās ļoti reti, tomēr viņa ir paudusi savu atziņību un atbalstu skolai, kas jau ir uzskatāms par sasniegumu. Šajā gadījumā var konstatēt tipisku slima bērna vecāku izturēšanos: neticība sev, sava bērna izredzēm, nevēlēšanās kontaktēties ar sev līdzīgiem, aizsargbarjera pret iespējamo palīdzību utt.

Tipisks gadījums, kur vecāki nevēlas diagnosticēt sava bērna slimību, ir 4. klases skolniecei ar garīgu atpalcību. Bija nepieciešami divi gadi, lai skolas vadība un skolotāji pārliecinātu un motivētu vecākus aizvest bērnu uz republikānisko medicīnas komisiju, kura sniegtu vispusīgu meitenes attīstības raksturojumu un diagnosticētu garīgās atpalcības līmeni. Šobrīd šī skolniece pamatpriekšmetus (latviešu valoda un matemātika) mācās individuāli ar speciālās izglītības skolotāju, bet mūzikā, sportā, mākslā viņa mācās kopā ar visu klasi. Tā kā speciālās izglītības skolotājam šis meitenes apmācībai ir nepieciešama atsevišķa slodze, skolai tas izmaksā dārgi, tomēr konkrētajā gadījumā vecāki var šo apmācību apmaksāt, līdz ar to darbs ar meiteni rit atbilstoši viņas spējām un vajadzībām.

Popularizējot integrācijas ideju sabiedrībā, "Patnis" ir organizējis izglītojošus seminārus skolotājiem un bērnudārzu audzinātājiem,

veidojis mākslas akcijas, piemēram, plakātu konkursu ar Sorosa fonda – Latvija atbalstu, kurā piedalījās 200 bērni no visas Latvijas utt. Veidojot šos pasākumus un vērtējot rezultātus, autori ir konstatējuši, ka sabiedrībā valda stereotips uzskats par to, kas ir invalīds – invalīdi pārvietojas ar braucamkrēsli, fiziskam invalīdam vienmēr ir garīga atpalicība, invalīdu integrēšanai vispārīzglītojošā skolā nepieciešami milzīgi līdzekļi utt.

Tomēr “Patņa” pieredze rāda, ka bērnus ar īpašām vajadzībām var integrēt nelielā skolā bez milzīgiem kapitālieguldījumiem. Līdzekļi ir vajadzīgi, tomēr tos var piesaistīt ar starptautisku fondu palīdzību, iesaistoties dažādās mērķprogrammās utt. Bez šaubām, ne katrs bērns ar īpašām vajadzībām var integrēties parastā skolā, to dažkārt neatļauj specifiski veselības traucējumi, piemēram, redzes un dzirdes invalīdiem vai bērniem ar ļoti smagām fiziskām vai garīgām deformācijām integrācijas process ir ļoti sarežģīts un dārgs, taču ir daudz bērnu, kuriem automātiski tiek liegta iespēja integrēties, tāpēc ka viņam ir invaliditāte. Novērots, ka bērni ar fizisku invaliditāti nereti ir ar augstu intelektu – trīs no “Patņa” skolēniem ar fiziskajiem traucējumiem veiksmīgi piedalās mācību olimpiādēs un konkursos. Tāpat tikai vienam no “Patņa” invalīdiem nepieciešams braucamkrēsls, un tā kā skolā nav lifta, tad šis skolēns tiek pārnēsāts ar rokām.

Apkopojot datus par speciālās izglītības skolotāja profesijas ieguves iespējām Latvijas augstskolās (dati iegūti, telefoniski aptaujājot LU, RPIVA, LPA, LLU, RA, DPU studiju daļas), var konstatēt, ka:

- Liepājas Pedagoģiskajā akadēmijā un Latvijas Universitātes Pedagoģijas un psiholoģijas fakultātē var iegūt speciālās skolas skolotāja kvalifikāciju. Tas nozīmē, ka šīs augstskolas sagatavo speciālās izglītības skolotājus darbam speciālajās skolās. LPA ir vienīgā Latvijas augstskola, kas jau ilgstoši sagatavo speciālo skolu skolotājus, un gadā klātienē budžeta grupā tiek uzņemti 20 studenti, maksas grupā 10 studenti, bet neklātienē 30 studenti. Neklātienē programma darbojas tikai trīs gadus, tātad šobrīd LPA gadā beidz vidēji 30 speciālo skolu skolotāji. Savukārt LU šo programmu realizē jau četrus gadus, bet tā tiek piedāvāta kā pārkvalificēšanās programma pedagogiem ar augstāko izglītību;

- Rēzeknes Augstskolā var iegūt speciālās izglītības pedagoga kvalifikāciju, kas nozīmē, ka šis pedagogs var strādāt gan speciālajās, gan integratīvajās skolās. Šī programma RA darbojas tikai otro gadu, un pagājušajā gadā to sākuši apgūt 8 pedagogi;
- Daugavpils Pedagoģiskā universitāte, Rīgas Pedagoģijas un izglītības vadības augstskola, Latvijas Lauksaimniecības universitātes Izglītības un mājturības institūts speciālās izglītības skolotājus nesagatavo, tomēr studentiem ievadkurss speciālajā pedagoģijā pastāv.

Kopumā var konstatēt, ka integrācijas procesa galvenā barjera ir psiholoģiska rakstura, nevis medicīniska vai finansiāla – lai nodrošinātu skolu ar dārgām un modernām rehabilitācijas, fizioterapijas u. c. ierīcēm, kaut tas būtu ļoti vērtīgi. Var konstatēt, ka veiksmīgākai integrācijas norisei nepieciešami labi sagatavoti speciālās izglītības skolotāji, taču, kamēr to nav, nepieciešami pedagogu kolektīvi, kuri izprot integrācijas nepieciešamību un ir gatavi paši papildus mācīties.

Secinājumi

Lai veiksmīgi realizētos bērnu ar īpašām vajadzībām integrācija vispārizglītojošās skolās, nepieciešams ievērot šādus nosacījumus:

- Speciālās izglītības skolotāju sagatavošana atbilstoši Latvijas vajadzībām. To var nodrošināt Latvijas pedagoģiskās augstskolas, tomēr šai jomai tiek pievērsts par maz uzmanības, jo šādu speciālistu trūkst. Līdz šim Liepājas Pedagoģiskajā akadēmijā speciālo skolu skolotāja kvalifikāciju gadā ieguva vidēji 30 pedagogi, kas ir viens skolotājs uz 38 skolām (ja pieņem, ka Latvijā kopā ir 1138 vispārizglītojošās un speciālās skolas). Speciālās izglītības skolotāja kvalifikāciju kopš pagājušā gada var iegūt arī Rēzeknes Augstskolā – tas liecina, ka šie speciālisti varēs sākt darbu tikai pēc trīs gadiem.

- Jāveic izskaidrojošais darbs sabiedrībā, jo cilvēki nav gatavi pieņemt integrācijas ideju, līdz ar to nav gatavi to realizēt. Pagaidām integrācijas veicināšana valstiskā līmenī ir tikai deklarēta, bet reāli par maz tiek darīts. Cilvēku ar īpašām vajadzībām integrēšana sabiedrībā ir jāaktualizē un pakāpeniski jārealizē dzīvē. Izskaidrojošais darbs jāveic divos virzienos: 1) darbs ar invalīdu vecākiem; 2) darbs ar pārējo sabiedrību.
- Skolu rekonstruēšana atbilstoši bērniem ar īpašām vajadzībām. Vairāk ir nepieciešama skolu morāla un psiholoģiska rekonstruēšana, mazāk fiziska rekonstruēšana, kā to pierāda privātskolas "Patnis" sešu gadu pieredze bērnu ar īpašām vajadzībām integrēšanā.

Literatūra

1. *Izglītības attīstības stratēģiskā programma (1998)*. Rīga: IZM, 111, 106.–120. lpp.
2. *Nākotnes izglītības meti UNESCO starptautiskās komisijas "Izglītība divdesmit pirmajam gadsimtam" ziņojumā (2000)*. Rīga: Vārti, 61. 105 lpp.
3. www. izm. lv., (2001).
4. Kenward, H. (1997) *Integrating Pupils with Disabilities in Mainstream Schools, Making it Happen*. David Fulton Publishers, London, 216.
5. Smith, T., Pollowey E., Patton, J., Dowdy, C. (1995) *Teaching Students with Special Needs in Inclusive Settings*. A Simon & Schuster company, Needham Heights, 189.

Kopsavilkums

Demokrātiskā sabiedrībā ikvienam ir tiesības uz izglītību neatkarīgi no viņa tautības, rases, reliģiskās piederības vai veselības stāvokļa. Pasaules attīstītās demokrātiskās valstis ir deklarējušas to jau vairākus gadu desmitus. Pagaidām invalīdu integrācijas sabiedrībā veicināšana valstiskā līmenī Latvijā ir tikai deklarēta, bet reāli par maz tiek darīts. Latvijā integrācijas idejas tiek aprobētas praksē nevalstiskās organizācijās. Sešu gadu laikā, kopš privātajā pamatskolā "Patnis" tiek integrēti bērni ar īpašām vajadzībām jeb bērni ar fizisku un garīgu invaliditāti, novērots, ka nelielā skolā, sadarbojoties vecākiem un skolotājiem, var noritēt veiksmīgs integrācijas process, bez tam optimāla slimo un veselo bērnu proporcija ir 1: 10. Lai situāciju integrācijas jomā uzlabotu visā Latvijā, nepieciešams sagatavot skolotājus darbam ar bērniem, kuriem ir īpašas vajadzības, un jārekonstruē skolas bērnu invalīdu vajadzībām. Cilvēku ar īpašām vajadzībām integrēšana sabiedrībā ir jāaktualizē un pakāpeniski jārealizē dzīvē. Izskaidrojošais darbs jāveic divos virzienos: darbs ar invalīdu vecākiem un darbs ar pārējo sabiedrību.

Korespondence:

Privātā pamatskola "Patnis", Gregora iela 13a,
Rīga LV-1046;
zaneozola@hotmail.com
maiija_kokare@hotmail.com

ASTMATIĶU BRONHU SIENAS JAUKTO DZIEDZERU INERVĀCIJA

Māra Pilmane¹, Aurika Babjoniševa¹, Sture Forsgren²

¹Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Anatomijas un histoloģijas katedra, Raiņa bulvāris 19, Rīga LV –1586

²Umea universitāte, Anatomijas departments, Umea, S-901 87, Zviedrija

Asthma shows hypertrophy of glands in bronchi of patients. It is not known how the changes of glands does correlate to the immunoreactive innervations, especially VIP nerves, in the development of disease and in accordance to the therapy. Aim of this study was to investigate immunoreactive innervations of glands in bronchi of 13 patients with mild and moderate asthma and 10 control patients with COPD immunohistochemically (IMH; markers used were VIP, NPY, CGRP, and SP) and by use of radio immunoassay (RIH, only VIP was used) in accordance to received glucocorticoids.

Loose of epithelium, increased basal membrane, fibrosis, hypertrophy of muscles and glands were found in patients with moderate asthma. VIP and NPY coexisted in numerous nerve fibres around the glands in bronchi of patients with mild asthma, in 3 patients with moderate asthma and in controls. VIP nerves contained also few CGRP and SP fibres. In other asthmatics with moderate asthma only occasional nerve fibres, containing weak VIP and NPY immunoreactivity, were seen around the glands. There were no correlation between neuropeptide-containing innervations in glands and level of VIP in asthmatics. Though RIH showed tendency of decrease of VIP in bronchi in patients after glucocorticoids. We supposed that hypertrophy of glands develops in bronchi of patients with moderate asthma simultaneously to decrease of immunoreactive innervations of glands. Main coexistence patterns of neuropeptides around glands are similar in patients with COPD and mild asthma, and presented coexistence of VIP/NPY, VIP/CGRP and VIP/SP. Continuous hypertrophy of glands are following by coexistence pattern only of VIP/NPY, what indicates importance of parasympathetic and sympathetic nerves in regulation of glands secretion in progression of asthma.

Ievads

Cilvēka elpceļos sekrēta veidošanos nodrošina gļotādas epitēlija kausveida šūnas un zemgļotādas gļotu dziedzeri, kas sastāv no serozu un gļotainu sekrētu ražojošām šūnām. Bronhu sekrēcijas pārmaiņas atrodamas akūtu un hronisku elpceļu infekciju, hroniska bronhīta, bronhektāžu, cistiskās fibrozes un bronhiālās astmas slimniekiem. Tomēr hipersekrēcijas patofizioloģiskie mehānismi vēl līdz šim nav pilnībā izpētīti. Ir zināms, ka sekrēcijas kontroli, īpaši ar alerģiju slimojošiem cilvēkiem, nodrošina neurohumorālā sistēma (Svensson et al., 1995). Paralēli zināmajām simpātiskajām un parasimpātiskajām nervšķiedrām ar to klasiskajiem mediatoriem noradrenalinu un acetilholinu liela nozīme ir autonomajai neadrenergiskajai neholinerģiskajai sistēmai, kuras mediatori ir dažādi neuropeptīdi, piemēram, vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP) un P viela (SP) (Barnes, 1990; Barnes et al., 1991; Baraniuk, 2000). Pētījumu dati liecina par dažādus neuropeptīdus saturošo nervšķiedru lokalizāciju ne tikai elpceļu gludajā muskulatūrā un ap asinsvadiem, bet arī ap zemgļotādas dziedzeru sekretorajām daļām un ap pašiem dziedzeriem (Dey et al., 1981; Polak and Bloom, 1982).

Pagaidām ir ļoti maz pētījumu par bronhiālās astmas un citu hronisku elpceļu slimību pacientu bronhu jaukto dziedzeru neuropeptīdus saturošo inervāciju. Howarth et al. (1991) publikācijā tiek ziņots, ka VIP imūnreaktīvās nervšķiedras vienādā daudzumā atrodamas ap gludo muskulatūru un dziedzeriem bronhiālās astmas un kontroles grupas pacientu bronhos. Ievērojami augstāku VIP pozitīvo nervšķiedru densitāti ap hroniska bronhīta pacientu bronhu dziedzeru šūnām atrod Luchini et al. (1997), pie kam VIP pozitīvo nervšķiedru daudzums korelē ar pacientu smēķēšanas anamnēzi. Samazināts VIP saturošo nervšķiedru daudzums tiek atrasts cistiskās fibrozes pacientu plaušu audos (Sharma, 1990). Savukārt, Ollerenshow et al. (1991) aprakstījusi neuropeptīdus saturošo inervāciju no bronhiālās astmas mirušu 6 cilvēku plaušās. Radioimūnhistoķīmiskajos inducēto krēpu pētījumos bronhiālās astmas un hroniska bronhīta pacientiem ticis atrasts ievērojami lielāks P vielas daudzums nekā kontroles grupai (Tomaki et al., 1995). Viss iepriekš minētais tādējādi liecina, ka esošie pētījumi par elpceļu sekrēcijas struktūrām un to inervāciju ir nepilnīgi un pretrunīgi. Turklāt vispār nav veikta to faktoru, ieskaitot terapiju, analīze, kuri varētu

iespaidot jaukto dziedzeru sekrēcijas pārmaiņas. Pamatojoties uz iepriekš minēto, mūsu pētījuma mērķis bija veikt neuropeptīdus saturošās inervācijas imūnhistoķīmisku analīzi cilvēkiem ar vieglu un vidēji smagu bronhiālo astmu, un vienlaicīgi korelēt iegūtos datus ar peptīdu audu koncentrāciju un iespējamo ārstēšanu.

Materialiāls un metodes

Pacienti. Lielo bronhu biopsijas tika iegūtas no 14 slimniekiem (9 sievietēm un 5 vīriešiem) vecumā no 19 līdz 68 gadiem. Pacienti slimoja ar vieglu un vidēji smagu bronhiālo astmu, un slimības ilgums lielākoties variēja no 1 mēneša līdz 5 gadiem, bet vienai pacientei tas sasniedza pat 27 gadus. No bronhiem mikrofloru izdalīja 7 pacientiem, un 7 pacienti terapijā bija saņēmuši glikokortikoidus. Regulāri smēķēja 5 pacienti. Deviņiem pacientiem pamatsaslimšanu pavadīja alerģisks rinīts, hronisks bronhīts vai pneimofibroze, un daļa slimnieku atzīmēja alerģiju ģimenes locekļiem (1. tabula).

Imūnhistoķīmija. 1) Netiešā imūnfluorescences metode (Coons et al., 1955). Biopsiju audi tika fiksēti Buena fiksatorā un ieguldināti parafinā. 8 μ m biezus griezumus krāsoja ar proteīngēna peptīdu 9.5 (PGP 9.5, darba atšķaidījums 1:1600, *Ultraclone*, Kembridža, Anglija), VIP (kods 7852, 1:640, *Milab*, Malme, Zviedrija) and SP (kods SP7, darba atšķaidījums, 1:320, P Emson, MRC, Kembridža, Anglija), lietojot netiešo fluorescences metodi (Coons et al., 1955). Visbeidzot, griezumus pārklāja ar fosfātu bufera un glicerīna maisījumu, segstikliņu un mikroskopēja *Leica Aristoplan* fluorescences mikroskopā. No katras audu biopsijas tika pagatavoti ar hematoksilīnu un eozīnu krāsoti gaismas mikroskopijas pārskata griezumumi. 2) Biotīna un avidīna metode (Hsu et al., 1981). Pusi no katras audu biopsijas fiksēja 10 % formalinā 24 stundas, bet pēc tam atūdeņoja un ieguldināja parafinā. No blokiem pagatavoja 3 μ m biezus griezumus, kurus deparafinizēja un skaloja fosfātu buferšķīdumā 10 min. Pēc tam griezumus inkubēja ar dabīgo kazas 10 % serumu 20 min un turpināja stundu garu inkubāciju ar primāro antivielu galanīnu (GAL, iegūta no truša, Garvana Medicīnisko Pētījumu Institūts, Austrālija) 1:800 lielā atšķaidījumā ūdens vannā. Griezumus skaloja ar fosfātu buferšķīdumu un inkubēja

ar biotinilēto sekundāro antivielu – kazas prettruša Ig G (*Vector*, Burlingame, USA) 1:300 lielā atšķaidījumā 30 min ūdens vannā. Pēc griezumu atkārtotas skalošanas fosfātu buferi pagatavoja trešējo antivielu (no peroksidāzes kompleksa SK-100, *Vector Lab, Inc Burbingam*, Ca 94010) un veica vizualizācijas reakciju 2–3 minūtes. Pēc sekojošas griezumu skalošanas destilētā ūdenī tiem uzpilināja *Aquamount* (*BDH Lab*, England), uzlika segstikliņu un mikroskopēja *Zeiss Axiophot* mikroskopā. Līdzīgi tika noteikts Y neuropeptīds (YNP, iegūta no aitas, darba atšķaidījums 1:1000, *Auspep*, Austrālija) un YNP RecY1 (dāvana no H. Herzog, Garvana Medicīnisko pētījumu institūts, Austrālija); sekundārā antiViela šinī gadījumā bija biotinilētais truša pretkazas IgG (*Vector*, Burlingame, USA).

Radioimūnhistoķīmija (RIH). Audu gabaliņi tika nosvērti un sasaldēti šķidrā slāpekļī līdz -80°C . Pēc tam katru sasaldēto gabaliņu sadalīja sīkākās daļiņās un vārīja 100°C 10 min ar 2 ml 2 M etiķskābes un 4% EDTA piemaisījumu. Pēc vārīšanas šķidrums tika homogenizēts, īslaicīgi to centrifugējot. Pēc homogenizācijas sekoja 20 min ilga šķidruma un audu gabaliņu centrifugēšana (8000 apgriezieni min). Pēc tam šķidrumu nolēja un paraugus liofilizēja. Liofilizētos paraugus līdz to lietošanai glabāja -80°C . VIP un VIP-līdzīgo vielu koncentrācija audu ekstraktā tika noteikta, lietojot J125 iezīmētu VIP kompleksu (*Inc Star*, Stillvotera, MN, ASV). RIH veica atbilstoši ražotājfirmas instrukcijām. VIP noteikšanai vismazākais antiVielas daudzums bija 5 pg/mL. Sintētiskā VIP antiViela *Inc Star* testos uzrādīja mazāk nekā 0.1% vienlaicīgu sekojošu peptīdu iezīmēšanu: somatostatīns, sivēna motilīns, sivēna gastrīna nomācējpolipeptīds, glukagons, sivēna gastrīnatbrīvotājpeptīds, gastrīns (17; 34), sivēna sekretīns, pankreasa polipeptīds, cilvēka proinsulīns, cilvēka insulīns, holecistokinīns, P viela, neirotenzīns, metionīna enkefalīns, leicīna enkefalīns, bombezīns.

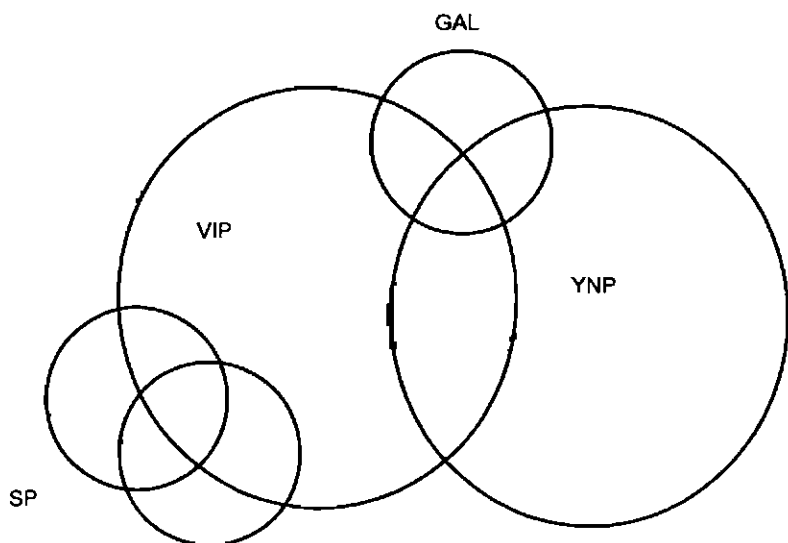
| No. | Dzimums | Vecums | Slimības | Bronhu (gados) | Glikokortikoīdi ilgums | Smēķēšana mikroflora | Papildus faktori |
|-----|---------|--------|----------|----------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1 | Vir. | 19 | | - | - | ++ | Alerģija pret spalvu |
| 2 | Siev. | 20 | 1 mēn. | N. sicca | - | + | Alerģija ģimenē |
| 3 | Siev. | 29 | 4 gadi | N. sicca | + | - | Alerģija ģimenē |
| 4 | Vir. | 31 | 2 gadi | Str. faecalis | + | - | Alerģija ģimenē, pašam rinīts |
| 5 | Vir. | 32 | | N. sicca | - | + | - |
| 6 | Siev. | 38 | | - | - | - | - |
| 7 | Siev. | 55 | 5 gadi | - | + | - | Alerģisks rinīts |
| 8 | Siev. | 57 | 5 gadi | N. sicca | + | - | Alerģija ģimenē |
| 9 | Siev. | 61 | 3 gadi | - | + | - | Alerģisks rinīts |
| 10 | Siev. | 62 | 27 gadi | Str. faecalis | + | - | - |
| 11 | Vir. | 67 | | - | - | + | Hron.bronhīts |
| 12 | Vir. | 67 | 2 gadi | E. coli | + | + | Pneimofibroze |
| 13 | Siev. | 68 | | - | - | - | - |
| 14 | Siev. | 68 | | - | - | - | - |

Rezultāti

Gaismas pārskata mikroskopijā ar vieglu un vidēju astmu slimojošajiem bronhos novēroja sekojošas pazīmes: daļēju bronhu daudzrindu skropstiņepitēlija bojājumu, neregulāri sabiezētu bazālo membrānu, gludo miocītu proliferāciju un jaukto dziedzeru hiperplaziju (1. zīm.). Galvenais neuroendokrīnās sistēmas marķieris PGP 9.5 iezīmēja bagātīgu nervšķiedru tīklojumu ap dziedzeru sekretorajām daļām ar vieglas pakāpes astmu slimojošo bronhu sienā (2. zīm.). Tomēr slimniekiem ar vidējas pakāpes astmātisko procesu jaukto dziedzeru sekretorās daļas sāka hipertrofēties (3. zīm.), un šiem slimniekiem PGP 9.5 saturošo nervšķiedru inervācija ap jau dziedzeru hipertrofētajām sekretorajām daļām bija izteikti samazināta (4. zīm.). Galvenais peptīds PGP 9.5 pozitīvo nervšķiedru subpopulācijā un pat atsevišķos starpdziedzeru nervšķiedru kūlīšos bija VIP (5. zīm.). Starp nepārmānītas struktūras dziedzeru sekretorajām daļām nereti atradām arī GAL saturošus nervšķiedru kūlīšus (6. zīm.), kuru krāsojuma intensitāte pieauga vienlaicīgi sekretoro daļu hipertrofijai (7. zīm.). Tad konstatējām arī GAL saturošās nervšķiedras tieši ap pašām pārmānītajām sekretorajām daļām (8. zīm.). Abu veidu – gan vēl nepārmānītas struktūras, gan jau hipertrofētos dziedzerus inervēja retas YNP RecY1, YNP un SP saturošās nervšķiedras (9.–11. zīm.). Tomēr diviem pacientiem – vienam ar vieglu un otram ar vidēji smagu bronhiālo astmu atradām nepārmānītas struktūras jauktos dziedzerus, kuru sekretorās daļas vai nu vispār nebija inervētas, vai arī tās inervēja ļoti retas PGP 9.5 saturošās nervšķiedras (12. zīm.). Interesanti, ka minēto nervšķiedru subpopulācijas nesaturēja nevienu no citiem pētījumā nosakāmajiem peptīdiem.

Dažādu peptīdu līdzāspastāvēšanas tipu analīze dziedzerus inervējošās nervšķiedrās atklāja VIP un YNP pastāvēšanu vienās un tajās pašās šķiedrās (1. grafiks). Tajā pašā laikā VIP nervšķiedru subpopulācija saturēja arī SP un KGRP, bet VIP un NPY subpopulācija – arī galanīnu. Konstatējām arī SP un KGRP vienlaicīgu pastāvēšanu vienās un tajās pašās nervšķiedrās.

RIH konstatējām nelielu atšķirību VIP audu koncentrācijai pacientiem bez ($n=7$; 5200.144 ± 685.141 pg/mg) un pēc glikokortikoīdu lietošanas ($n=7$; 5015.625 ± 1497.800 pg/mg). Tomēr Stjudenta *t* tests statistiski ticamu atšķirību VIP audu koncentrācijas līmenim starp abām pacientu grupām neuzrādīja (2. grafiks).

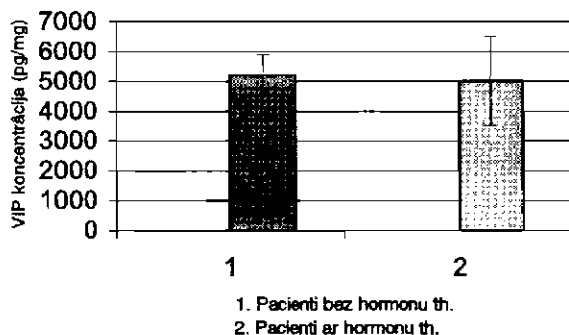


GAL – galanīns; VP – vazoaktīvais intesinālais peptīds;

YNP – Y neuropeptīds; SP – P viela;

KGRP – kalcitonīngēnam radnieciskais peptīds.

1. grafiks. Neuropeptīdu līdzāspastāvēšanas tipi nervšķiedrās ap bronhu sienas jauktajiem dziedzeriem



2. grafiks. Stjudenta *t* tests statistiski ticamu atšķirību ($p < 0.4567$) bronhu VIP līmenim neuzrāda starp pacientiem bez (1. grupa; $n=7$; 5200.144 ± 685.141 pg/mg) un pēc glikokortikoīdu lietošanas (2. grupa; $n=7$; 5015.625 ± 1497.800 pg/mg)



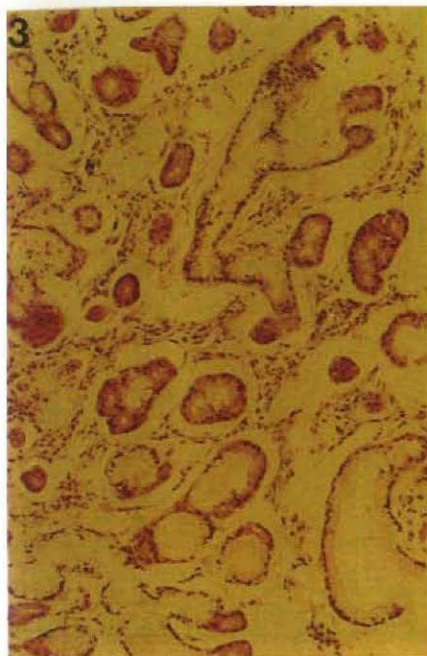
1.-4. zīm.

Astmatiku bronhu sienas gaismas (1,3) un fluorescences (2, 4) mikrofotogrāfijas:

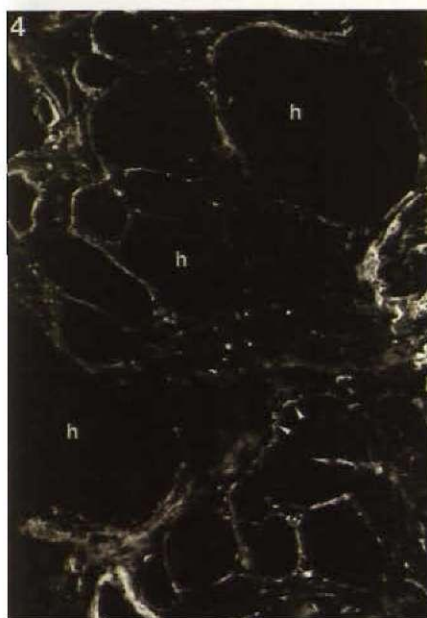
1) ar vieglu bronhiālo astmu slimīgoša pacienta bronhu siena ar daļēji atlobījušos epitēliju, lamina propria tūsku un tādu ap dziedzeru sekretorajām daļām un jaukto dziedzeru hiperplaziju. Hematoksilīns un eozīns, X 200;



2) tas pats, kas iepriekšējā attēlā. PGP 9. 5 saturošās nervšķiedras ap bronhu jaukto dziedzeru sekretorajām daļām un pašu dziedzeri aptverošajos saistaudos. X 240;



3) ar vidējas pakāpes astmu slimujošo bronhu sienas jaukto dziedzeru atsevišķu sekretoro daļu hipertrofija. Hematoksilīns un eozīns. X 200;

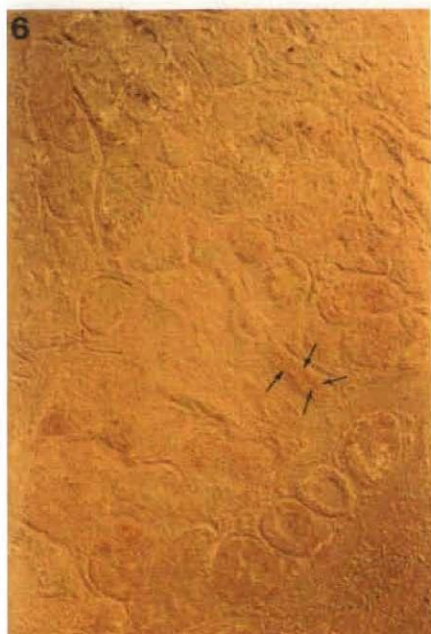


4) hipertrofētās dziedzeru sekretorās daļas (h) aptver smalkas PGP 9.5 saturošas nervšķiedras (bultiņas). X 240.

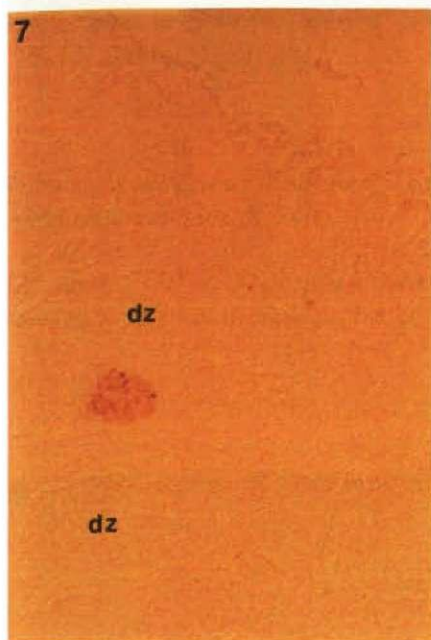


5.–8. zīm. Astmatiku bronhu sienas fluorescences (5) un gaismas (6–8) mikrofoto-grāfijas:

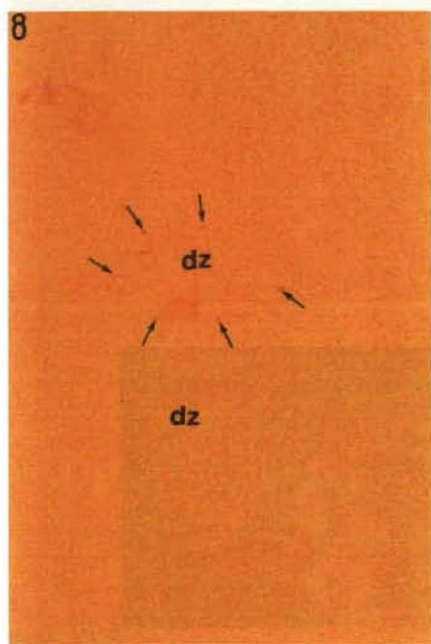
5) VIP saturošu nervšķiedru kūlītis un smalkas peptīda pozitīvās nervšķiedras starp un ap bronhu sienas jaukto dziedzeru alveolām. X 200;



6) vāja krāsojuma GAL saturošs nervšķiedru kūlītis (bultiņas) starp nepārmainītām bronhu jaukto dziedzeru alveolām. X 200;



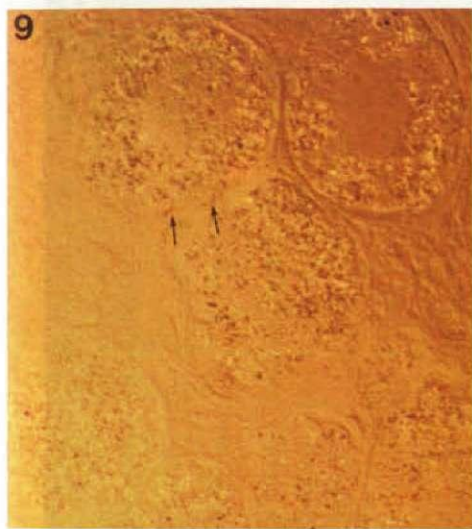
7–8) *intensīva krāsojuma GAL saturošs nervšķiedru kūlītis starp dziedzera hipertrofētajām sekretorajām daļām (dz – dziedzera alveolas, 7, X 240) un ap tām (dz- dziedzera alveolas, bul- tiņas, 8, X240).*

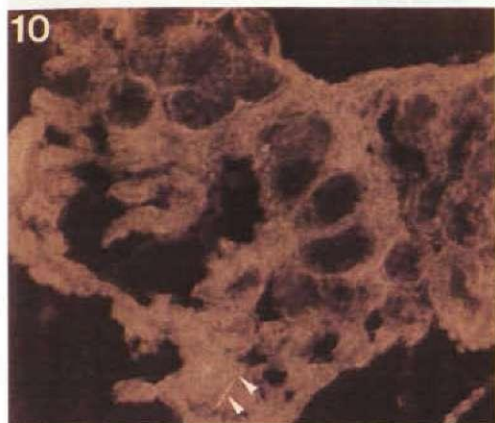


9.–12. zīm. Astmatiku bronhu sienas gaismas (9) un fluorescences (10–12) mikrofotogrāfijas:

9) bultiņas norāda uz YNP RecY1 saturošās nervšķiedras starp dziedzeru sekretorajām daļām. X 240;

12) retas PGP 9.5 pozitīvas nervšķiedras ap dažu pacientu bronhu dziedzeru neizmainītajām daļām. X 200.





10–11) retas YNP
(10, bultiņas, X 200) un SP
(11, bultiņas, X 240) satu-
rošās nervšķiedras ap jaukto
dziedzeru sekretorajām daļām;



Diskusija

Mūsu pētījumā konstatējām bronhu jaukto dziedzeru hiperplāziju un hipertrofiju bronhiālās astmas slimniekiem, kas korelē ar samazinātu neuropeptīdus saturošo inervāciju. "Visstabilākais" imūnreaktīvās inervācijas peptīds ir VIP, kamēr pārējo peptīdu daudzums nervšķiedrās ap sekretorajām daļām aizvien samazinās, saglabājoties vairs tikai pašu dziedzeri aptverošajos audos. Iespējams, šādas inervācijas pārmaiņas saistās ar konkrētu peptīdu funkcionālo nozīmi astmatīkiem raksturīgās hipersekrēcijas mehānismā. Tā, piem., publicēti dati, ka VIP stimulē trahejas dziedzeru sekrēciju suņiem (Coles et al., 1984) un seskiem (Gashi et al., 1982). Tas pierādīts arī izolētā žurkas trahejas pētījumā (Wagner et al., 1998). Netieši pierādījumi atrodami Coles et al. (1981) publikācijā, proti, par VIP inhibējošo ietekmi uz glikoproteīnu un lizozīma sekrēciju no izolētu cilvēka bronhu audu serozajām šūnām, kamēr gļotu produkcija bremzēta netiek. Welber un Widdicombe ziņo, ka VIP neietekmē sesku trahejas šūnu sekrēciju *in vitro* (1987), kas, iespējams, saistīts ar epiteliocītu un dziedzeru atšķirīgo inervāciju. Interesanti, ka *in vitro* pētījumos par cilvēka deguna gļotādu ziņots, ka VIP izraisa ievērojamu no devas atkarīgu mukozo glikoproteīnu sekrēcijas pieaugumu (Mullol et al., 1992).

Arī SP tiek minēta kā potents sekrēcijas stimulators cilvēka bronhos (Rogas et al., 1989; Solway and Leff, 1991), taču, P vielai tieši ietekmējot žurkas deguna gļotādu, sekrēcija nepieaug (Karlsson et al., 1986; Petersson et al., 1989). Tomēr pēc Mullol et al. (1992) datiem P viela un neirokinīns A izraisa ievērojamu sekrēcijas pieaugumu gan no serozajām, gan mukozajām dziedzeru šūnām. Galvenais P vielas iedarbības mehānisms tiek nodrošināts ar neirokinīna 1 receptoriem un, ietekmējot ap sekretorajām daļām esošās mioepiteliālās šūnas (Maggi et al., 1995). Mūsu pacientiem tahikinīnu saturošās inervācijas samazināšanās ap dziedzeriem norāda uz jušanas inervācijas lomas samazināšanos ilgstoša alerģiska iekaisuma gadījumā. Vienlaicīgi mūsu slimniekiem nedaudz palielinājās GAL saturošo nervšķiedru daudzums ap jaukto dziedzeru alveolām, īpaši ap hipertrofētajiem dziedzeriem. GAL saturošās nervšķiedras atrastas ap dziedzeru sekretorajām daļām arī tuberkulozes pacientu bronhos, lai gan vispārējā imūnreaktīvā inervācija tur bija samazināta (Pilmane et al., 1998). Iespējams, ka tieši GAL daļēji vai selektīvi nomāc jaukto dziedzeru sekrēciju bronhu slimīgā procesa

hronizācijas laikā, nomācot P vielas un citu serozo sekrēta izdali veicinošo neuropeptīdu ekspresiju (Wagner et al., 1995). Pieļaujām, ka tas izskaidro bronhu sekrēta sastāva pārmaiņas bronhiālās astmas norises gaitā, nosakot elpceļu jaukto dziedzeru normāli izoosmolārā šķidrums osmolaritātes palielināšanos ūdens zaudēšanas rezultātā (Nadel, 1980) un gļotu korķu veidošanos astmatiku elpceļos. Līdzīga iedarbe aprakstīta YNP, kurš netieši palielina holīnērgisko un adrenergisko sekrētu izdali, bet nomāc gļotu šūnu ekskrēciju (Webber, 1988).

Interesants ir jautājums par neuropeptīdu līdzāspastāvēšanas tipiem elpceļos. Tā VIP bieži atrodams vienlaicīgi ar acetilholīnu vai ar opioīdiem neuropeptīdiem, kuri nomāc paša VIP izdali (Said, 1989). Mūsu pētījumā atradām YNP un VIP līdzāspastāvēšanu, kas atbilst datiem par VIP atrašanos neadrenergiskajās YNP saturošajās nervšķiedrās (Sundler et al., 1993). Savukārt, visu pārējo neuropeptīdu vienlaicīga atrašana parasimpātiskajās un simpātiskajās nervšķiedrās liecina par nelielu, iespējams, kompensatoru jušanas neuropeptīdu un GAI sintēzi lokālajos un simpātiskajos ganglijos.

Analizējot iespējamus faktoros, kuri ietekmē jaukto dziedzeru sekrēciju, ievēribu pelna alerģiskās reakcijas pašiem slimniekiem, to ģimenes locekļiem, bronhu mikroflora, lietotā terapija, kā arī smēķēšana, kas varētu izraisīt ievērojami palielinātu kausveida šūnu skaitu bronhoalveolārās lavāžas šķidrums pirmajā porcijā (Spurzem et al., 1991). Neskatoties uz iepriekš minēto, mums neizdevās atrast pārliecinošus pierādījumus par korelāciju starp minētajiem faktoriem un neuropeptīdu saturošo bronhu dziedzeru inervāciju. Tādējādi mūsu darbā aprakstītais norāda par pašu dziedzeru (hipertrofija, hiperplazija) pārmaiņām, kas bronhiālās astmas slimniekiem saistās ar gļotu sekrēta veicinošās, serozā sekrēta nomācošās neuropeptīdu saturošās inervācijas pārmaiņām astmatikiem neatkarīgi no pacientu vecuma, slimības ilguma vai saņemtas terapijas. Dati par izteikti nelielu astmatiku bronhu jaukto dziedzeru imūnreaktīvo inervāciju izvērtējami ar papildu izmeklēšanas metodēm, palielinoties perspektīvā attiecīgajai atradnei.

Literatūra

1. Baraniuk J. N. (2000) Neural mechanism in allergic rhinitis. In: *Allergic rhinitis "A new approach to an old problem": Abstract book of World Asthma Congress*. Florence (Italy), 6–14.
2. Barnes P. J., Baraniuk J. N., Balvisi M. G. (1991) Neuropeptides in the respiratory tract, part II. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144, 1391–1399.
3. Barnes P. J. (1990) *Neuropeptides as modulators of airway function*. Agents Actions (Suppl.), 31, 175–196.
4. Coles S. J., Bhasker K. R., O'Sullivan D. D., Neill K. H., Reid L. M. (1984) Airway mucus: Composition and regulation of its secretion by neuropeptides in-vitro. In: Nugent J. And O'Connor M. (Eds.). *Mucus and Mucosa, Ciba Foundation Symposium 109*. Pitman, London, pp. 40–54.
5. Coles S. J., Said S. I., Reid L. M. (1981) Inhibition by VIP of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airways in vitro. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 124, 531–536.
6. Coons A. D., Leduc R. E. H., Connolly J. M. (1955) Studies of antibody production. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit. *J. Exp. Med.*, 102, 49–60.
7. Dey R. D., Shannon W. A., Said S. I. (1981) Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dog, cats, and human subjects. *Cell. Tissue. Res.*, 220, 231–8.
8. Gashi A. A., Borson D. B., Finkbeiner W. E., Nadel J. A., Basbaum C. B. (1986) Neuropeptides degranulate serous cells of ferret tracheal glands. *Amer. J. Physiol.*, 251, 223–229.
9. Howarth P. H., Djukanovic R., Wilson J. W., Holgate S. T., Springall D. R., Polak J. M. (1991) Mucosal nerves in endobronchial biopsies in asthma and non-asthma. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 94 (1–4), 330–3.
10. Hsu S., Raine L., Fanger H. (1981) The use of antiavidin antibody and avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75, 816.
11. Karlsson G., Pipkorn U., Andreasson I. (1986) Substance P and human nasal mucociliary activity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 30, 355–357.
12. Lucchini R. E., Facchini F., Turato G., Saetta M., Caramori G., Ciaccia A., Maestrelli P., Springall D. R., Polak J. M., Fabbri L., Mapp C. E. (1997) Increased VIP-positive nerve fibers in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156(6), 1963–8.

13. Maggi C. A., Giachetti A., Dey R. D., Said S. I. (1995) Neuropeptides as regulators of airway function: vasoactive intestinal peptide and the tachykinins. *Physiological Reviews*, **75**(2), 278–322.
14. Mullol J., Rieves R. D., Baraniuk J. N., Lundgren J. D., Merida M., Hausfeld J. H., Shelhamer J. H., Kaliner M. A. (1992) The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro. *Neuropeptides*, **21**(4), 231–8.
15. Nadel J. A. (1980) Pathophysiology of asthma: neural effects on airway smooth muscle, submucosal glands, breathing, and cough. In: *Progress in Respiratory Research* (ed. H. Herzog), S. Karger, Basel, **14**, 1–8.
16. Ollerenshaw S. L., Jarvis D., Sullivan C. E., Woolcock A. J. (1991) Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and nonasthmatics. *Eur. Respir. J.*, **4**, 673–682.
17. Petersson G., Malm L., Ekman R., HRkanson R. (1989) Capsaicin evokes secretion of nasal fluid and depletes SP and CGRP from the nasal mucosa in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **98**, 930–936.
18. Pilmane M., Shine J., Lismaa T. P. (1998) Distribution of galanin immunoreactivity in the bronchi 8 of humans with tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **863**, 445–449.
19. Polak J. M., Bloom S. R. (1982) Regulatory peptides and neuronspecific enolase in the respiratory tracts of man and other animals. *Exp. Lung Res.* **3**, 313–28.
20. Rogers D. F., Aursudkij B., Barnes P. J. (1989) Effects of tachykinins on mucus secretion in human bronchi in vitro. *Eur. J. of Pharmacol.*, **174**, 283–86.
21. Said S. I. (1989) Vasoactive intestinal popyptide and asthma. *The new England Journal of Medicine*, **320**(19), 1272–1273.
22. Sharma R. K., Jeffery P. K. (1990) Airway VIP receptor number is reduced in cystic fibrosis but not in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **141**, A726.
23. Solway J. and Leff A. R. (1991) Sensory neuropeptides and airway function. *J. Appl. Physiol.*, **71**(6), 2077–2087.
24. Spurzem J. R., Thompson A. B., Daughton M. S., Mueller M., Linder J., Rennard S. I. (1991) Chronic inflammation is associated with an increased proportion of goblet cells recovered by bronchial lavage. *Chest*. **100**(2), 389–93.
25. Svensson C., Andersson M., greiff L., Alkner U., Persson C. G. A. (1995) Exudative hyperresponsiveness of the airway microcirculation in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, **25**, 942–950.

26. Sundler F., Böttcher G., Ekblad E., Håkanson R. (1993) PP, Pyy, and NPY. Occurrence and distribution in periphery. In: *The Biology of Neuropeptide Y and Related Peptides* (eds. W.F. Colmers and C. Wahlestedt). Humana Press Inc., Totowa, NJ, 157–196.
27. Tomaki M., Ichinose M., Miura M., Hirayama Y., Yamauchi H., Na N., Shirato K. (1995) Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151(3 Pt 1), 613–7.
28. Wagner U., Bredenbröcker D., Storm B., Tackenberg B., Fehmann H. C., von-Wickert P. (1998) Effects of VIP and related peptides on airway mucus secretion from isolated rat trachea. *Peptides*, 19 (2), 241–5.
29. Webber S. E. (1988) The effects of peptide histidine isoleucine and neuropeptide Y on mucous volume output from ferret trachea. *Br. J. Pharmacol.*, 55, 40–54.
30. Welber S. E., Widdicombe J. G. (1987) The effect of vasoactive intestinal peptide on smooth muscle tone and mucus secretion of the ferret trachea. *Brit. J. Pharmacol.*, 91, 139–148.

Kopsavilkums

Darba mērķis bija ar imūnhistoķīmiskām un radioimūnhistoķīmiskām metodēm izpētīt neuropeptīdus saturošo inervāciju ap vieglu un vidēji smagu 13 astmatiku bronhu sienas jauktajiem dziedzeriem un salīdzināt to ar tādu inervāciju 10 pacientiem ar bronhiskām obstruktīvām plaušu saslimšanām, kuri bija saņēmuši kortikosteroīdus.

Epitēlija zudums, sabiezēta bazālā membrāna, fibroze, miocītu un dziedzeru hipertrofija raksturoja ar vidēji smagu astmu slimojošo bronhus. Neuropeptīdi VIP un NPY bija atrodami vienās un tajās pašās nervšķiedrās ar bronhu jauktajiem dziedzeriem visiem ar vieglu un 3 ar vidēji smagu astmu slimojošiem pacientiem. VIP nervšķiedras saturēja arī P vielu un CGRP. Visiem pārējiem ar vidēji smagu astmu slimojošiem pacientiem ap bronhu dziedzeriem atradām tikai retas, VIP un NPY saturošas nervšķiedras. Vienlaicīgi – neatradām korelāciju starp bronhu jaukto dziedzeru neuropeptīdus saturošo inervāciju un VIP audu līmeni, kaut gan bija vērojama neliela audu VIP samazināšanās tendence glikokortikoidus lietojošajiem pacientiem.

Tādējādi esam atraduši ar vidēji smagu astmu slimojošo bronhu dziedzeru hipertrofiju vienlaicīgi ar to aptverošās inervācijas samazināšanos. Savukārt, biežākie neuropeptīdu vienlaicīgas līdzāspastāvēšanas tipi ap bronhu sienas jauktajiem dziedzeriem ir: VIP/NPY, VIP/CGRP un VIP/P viela. Progresējošu bronhu dziedzeru hipertrofiju raksturo tikai VIP/NPY vienlaicīga līdzāspastāvēšana nervšķiedrās, kas liecina par parasimpātiskās un simpātiskās inervācijas nozīmi astmatiku bronhu dziedzeru sekrēcijā.

Korespondence:

Anatomijas un histoloģijas katedra,
Raiņa bulvāris 19, LV 1586, Rīga
Telefons, fakss: 7549381
E pasts: pilmane@com.latnet.lv

NEUROPEPTIDE EXPRESSION IN THE LUNGS IN TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS – COMPARISONS WITH NON-SPECIFIC LUNG DISEASES AND IRRADIATED LUNGS

Māra Pilmane, Aelita Žvīgure, Uno Kjörrell*, S. Forsgren*

Faculty of Medicine, University of Latvia,

Raiņa bulvāris 19, IV 1586, Rīga, Latvia

* Department of Anatomy, Umeå University, S - 901 87, Umeå, Sweden

Mūsu darba mērķis bija imūnhistokīmiskā un radioimūnhistokīmiskā vazoaktīvā intestinālā peptīda (VIP), P vielas un Y neuropeptīda (YNP) noteikšana distālās un proksimālās bronhos ar tuberkulozi un sarkoidozi slimojošiem cilvēkiem, un iegūto datu salīdzināšana radiācijas skartās plaušās un ar nespecifiskām plaušu slimībām slimojošu cilvēku bronhos.

Darba gaitā neatradām statistiski ticamas atšķirības dažādu pacientu grupu bronhu VIP un YNP koncentrācijā. Tomēr atsevišķiem pacientiem no visām slimību grupām (11 gadījumos no 40) konstatējām ļoti augstu VIP līmeni gan segmentārajās, gan lobārajās bronhos. Visos šajos gadījumos pacientiem tika atrastas alerģiska rakstura nespecifiskas saslimšanas. Tuberkulozes skartos bronhos P vielas līmenis bija zems vai gandrīz nenošakāms. Tāpat tuberkulozes skartos audos atradām izteikti samazinātu neuropeptīdus saturošo inervāciju salīdzinājumā ar relatīvi veselākas plaušu puses bronhiem.

Konstatējām, ka neuropeptīdus saturošā inervācija būtiski mainās specifiskā procesā skartajos audos tuberkulozes pacientiem, bet nemainās sarkoidozes pacientu bronhos. Savukārt, alerģiskā rakstura elpceļu saslimšanas korelē ar augstu VIP līmeni dažāda kalibra pacientu bronhos.

Key words: radioimmunoassay, neuropeptides, bronchi, human, diseases

Introduction

A large number of neuropeptides is present in the nerves of the respiratory tract of man and animals. In different species, the density of neuropeptide-containing nerve fibres is known to decrease from the trachea towards the peripheral airways (Martling et al., 1990; Adriaensen and Scheuermann, 1993). These nerve fibres are thought to regulate blood flow, airway resistance, mucous secretion and constriction or dilatation of bronchi (Barnes et al., 1991a; 1991b). Thus, a selective change in the synthesis of peptides may be involved in the symptoms seen in lung diseases (Day et al., 1983).

The levels of neuropeptides in airways is likely to be related to the species and the developmental stage studied, the exact region of the airways that is studied, and the possible occurrence of a disorder of the tissue. Thus, the degree of substance P (SP)-like immunoreactivity (LI) in the bronchi has been found to be lower in man than in the guinea-pig (Lundberg et al., 1983). The degrees of neuropeptide Y (NPY)- and vasoactive intestinal peptide (VIP)- innervation were much higher in the trachea as compared to small bronchi in the pig (Martling et al., 1990). Experimental data on rats exposed to asbestosis demonstrate an increase of VIP-LI in the lung tissue (Day et al., 1983). Irradiation has been found to lead to an increase in SP₁ in the submucosal glands of the larynx in the rat (Lidegran et al., 1995). In studies on man, a lack of VIP-LI nerves was observed in the bronchi of asthmatics (Ollerenshaw et al., 1989), and according to Barnes (1991a), SP might diminish in the airways of patients possessing smoking-habits. Little is known about the magnitude of peptidergic innervation in various levels of the bronchi of humans with other lung diseases. There is no information on the peptidergic innervation in tuberculosis and sarcoidosis. In the present work, we investigated the levels of the VIP, NPY and SP in the human proximal and distal bronchi in these disorders by use of radioimmunoassay and made comparisons with the situation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and that seen after irradiation. Furthermore, samples from patients suffering from tuberculosis and sarcoidosis were examined immunohistochemically.

Materials and Methods

Radioimmunoassay (RIA)

Subjects. The patients were grouped into three groups. This first group consisted of 11 patients showing "specific lung inflammation": four had sarcoidosis and seven tuberculosis. Of the subjects with sarcoidosis, one was diagnosed also for bronchial aspergillosis and another for silicosis. One subject with tuberculosis had undergone lung surgery one year before biopsy due to bronchocarcinoma. All tuberculosis patients expressed *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum. Most subjects in this group had smoking habits. Biopsies were taken from seemingly "affected" parts of lobar bronchi of these patients. Tissue was also obtained from seemingly "unaffected" parts of the airways of seven patients. Later on these patients underwent lung surgery due the disease at the Centre of Tuberculosis and Lung Diseases of Latvia.

The subjects in the second group exhibited nonspecific pulmonary disease. Six of them were children in age from 4 to 17 years, suffering from COPD, and one had diagnosis "prolonged pneumonia". All the biopsies were taken from the lobar bronchi during bronchoscopy at the Children Clinical University Hospital of Riga.

The third group was comprised of seven subjects who had been participating in cleanup work during 1–4 months in Chernobyl Atomic Power Electric Station after the nuclear explosion in 1986. All patients were diagnosed as having diffuse pulmonary fibrosis, although two additionally possessed sarcoidosis and one antracosis and tuberculosis. Two of the patients were smokers. Dosis of irradiation for all subjects were unknown. Biopsies were taken from lobar bronchi from five of the patients, whilst from two patients the biopsies were obtained from segmental bronchi at the Centre of Tuberculosis and Lung Diseases of Latvia.

Preparation of samples and the RIA of VIP was performed according to the instructions from the company (Babjoniseva et al., 1999). The level of a NPY-like material in tissue extracts was detected with RIA following the company, a methodology (Pilmane et al., 1998a). Finally, SP concentration was determined by using a 125 I-RIA kit, purchased from Incstar Corp (Stillwater, MN, USA). The RIA was performed according to the instructions from the company. The detection limit was 20 pg/mL. The antiserum has been tested by Incstar to

show less than 0.002% cross-reactivity with methionine enkephalin, leucine enkephalin, eledoisin, physelamin and less than 0.08% cross-reactivity with β -endorphin. RIAs were done at the Department of Anatomy of Umeå University, Sweden.

Immunocytochemistry

Subjects. Biopsy specimens from large bronchi in the region of sub-carinae were obtained at bronchoscopy from 5 patients (aged 20–70 years) with tuberculosis and 5 patients (aged 20–50 years) with sarcoidosis. “Control” biopsies of the same region were taken from the seemingly “unaffected” opposite side of the lungs. Also material from 5 patients undergoing lung surgery due to tuberculosis was obtained. This material was taken from both seemingly “affected” and seemingly “unaffected” tissue. Immunocytochemical reactions were done at the Department of Anatomy and Histology in Faculty of Medicine of the University of Latvia.

Sections from each biopsy and each operation sample were stained with haematoxylin and eosin.

Tissue sections were processed for immunocytochemical demonstration of protein gene product 9.5 (PGP), VIP, SP and NPY using indirect immunofluorescence (Pilmāne et al., 1998b).

Results

Due to the small sizes of the biopsy samples, it was not possible to analyze each of these radioimmunohistochemically for more than one peptide. Therefore, all three peptides could not be analyzed for all the various groups of patients.

Radioimmunoassay. RIA of the extracts of lobar bronchi did not demonstrate a significant difference in content of VIP-like material (LM) between samples of airway “specific inflammation” (9.936 ± 1.484 pg/mg, tissue $n=7$), non-specific diseases (8.077 ± 0.836 pg/mg tissue, $n=9$), and irradiated lungs (11.024 ± 2.053 pg/mg tissue, $n=7$). Irrespective of group categories, it was a tendency that the concentrations of VIP-LM were lower in segmental (7.789 ± 2.352 pg/mg tissue, $n=5$) than in lobar (9.466 ± 0.813 pg/mg tissue, $n=23$) bronchi, the difference not being statistically significant, however.

A characteristic feature was the fact that especially marked inter-individual differences were observed. Thus, in eleven samples the levels were conspicuously high. These samples were from patients of all three groups and were grouped together into a new "subgroup" – a group showing "high concentration". In the group of patients showing "specific inflammation", five samples showed high VIP-levels, i. e. corresponded to the "high concentration" group as defined above. Four of the subjects in the subgroup were from the chronic non-specific disease group. In the clean-up worker's group of Chernobyl nuclear accident the sample of one person corresponds to the "high concentration" subgroup. Five patients out of 11 from "high concentration group" showed allergy like atopic dermatitis and asthmatic bronchitis as a common feature in disease history. The mean value of the "high concentration" group was 33.662 ± 5.110 pg/mg tissue (Fig. 1). The level of VIP-LM differed significantly between the other cases, the mean value being 9.177 ± 0.774 pg/mg tissue.

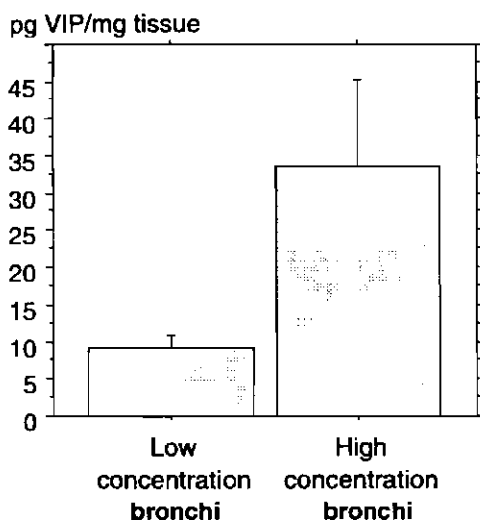


Fig. 1. VIP-level in segmental and lobar bronchi in "low concentration" cases ($n=29$) and "high concentration" cases ($n=11$). Students t-test resulted in a P-value <0.0001 .

The possible occurrence of intraindividual variations between "affected" and "unaffected" sides in the tuberculosis patients was investigated with respect to SP. Thus, SP-LM was analysed in samples in both seemingly affected and unaffected bronchi diagnosed for tuberculosis of five patients. The levels of SP were observed to be lower in the affected side than in the unaffected side of the lung. In fact, of the five patients showing signs of tuberculosis, SP was undetectable in the diseased side in three cases. In the seemingly diseased side in the other two cases, the SP-concentration was very low (0.756 ± 0.264 , $n=2$; the value in the "unaffected" side was 5.024 ± 1.639 , $n=5$). Due to the small number of samples, any statistical difference could not be verified.

NPY/PYY – LM was analyzed in specimens from 6 patients with tuberculosis, 5 patients with sarcoidosis, 7 Chernobyl liquidators and 2 patients with COPD. The levels of NPY/PYY-LM in lobar bronchial tissues did not show statistically significant differences between specimens from all patients. The concentration of NPY/PYY-LM in lobar bronchi of patients with tuberculosis and sarcoidosis was $55,115 \pm 5,891$ pg/mg tissue weight. In lobar bronchi in three of the cases from the "high concentration" VIP-subgroup high levels of NPY/PYY were detected (one patient had tuberculosis, one had sarcoidosis and one was a Chernobyl clean-up worker).

Immunocytochemistry. Sarcoidosis: No noticeable difference in the distribution and occurrence of the various nerve fibres (PGP-, SP, VIP- and NPY-immunoreactive) was found between seemingly affected and unaffected sides of patients suffering from sarcoidosis. The biopsies displayed normal ciliated epithelium intermingled with metaplastic epithelium in the bronchial wall (Fig. 2a). Mucoïd epithelium with hyperplasia of basal cells and granuloma close to the epithelium was detected in light microscopy only in sections of sarcoidosis disordered tissue (Fig. 2b).

PGP-staining demarcated the neuroendocrine cells in the epithelium: in both types of samples in the patients with sarcoidosis. Moderate numbers of PGP- and VIP-immunoreactive intraepithelial nerve fibres were found among and beneath the epitheliocytes in normal and as well as mucoïd epithelium (Fig. 2c). A moderate number of PGP-, VIP- and NPY-positive nerve fibres was seen in the walls of blood vessels in

the subepithelial layer. Only a few SP-immunoreactive nerve fibres were detected in this location. Numerous nerve fibres showing PGP-immunoreactivity occurred among the bundles of smooth muscle. Some fibres exhibited VIP-immunoreactivity. Large PGP- and VIP-immunoreactive nerve trunks were seen in close relation to the smooth muscle located beneath the normal epithelium (Fig. 3a) and especially, beneath the mucoid and metaplastic epithelium. A small number of SP- and NPY-immunoreactive nerve fibres was observed among the bundles of smooth muscle. Moderate numbers of PGP- and VIP-immunoreactive nerve fibres were found around the secretory parts of the seromucous glands. Only few fibres around the glands showed NPY- and SP-immunoreactivity.

Tuberculosis: Bronchial biopsies from tuberculosis affected side of lungs contained fewer PGP-immunoreactive nerve fibres as compared to the unaffected side of these patients and the unaffected and affected sides of the sarcoidosis patients (Fig. 3a-d). Only few or occasional PGP-, as well as few NPY- and VIP-immunoreactive nerve fibres were seen in the walls of blood vessels, around the smooth muscle and around the seromucous glands in the affected side of lungs (Table 1). SP immunoreactivity was not detected with certainty in nerves of bronchial biopsies of both affected and unaffected sides. No or very few PGP 9.5-immunoreactive nerve fibres were detected in the tuberculosis affected places of tissue from patients who underwent lung surgery.

Table 1

Neuropeptide- containing nerve fibres in the bronchi of patients with sarcoidosis and tuberculosis: occurrence and distribution

| Peptide | epithelium | blood vessels | smooth muscle | seromucous glands | Diagnosis glands |
|---------|------------|---------------|---------------|-------------------|--------------------------------|
| PGE | + | ++ | +++* | ++ | Sarcoidosis |
| VIP | + | ++ | ++* | ++ | Tbc unaffected bronchi |
| NPY | 0 | ++ | + | + | |
| SP | 0 | + | + | + | |
| PGE | 0 | + | +* | + | Bronchi from Tbc affected side |
| VIP | 0 | + | + | + | |
| NPY | 0 | + | (+) | + | |
| SP | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| PGE | 0 | 0 | 0 | 0 | Tbc affected place of tissue |
| VIP | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| NPY | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| SP | 0 | 0 | 0 | 0 | |

NPY - neuropeptide Y, PGP - protein gene peptide 9. 5, VIP - vasoactive intestinal peptide, SP - substance P, Tbc - tuberculosis.

The relative frequency of nerve fibres are graded arbitrarily:

0 -no fibres;

(+) -an occasional fibres;

+

++ -moderate number of fibres;

+++ -numerous fibres;

* -nerve fibres located in large nerve trunks.

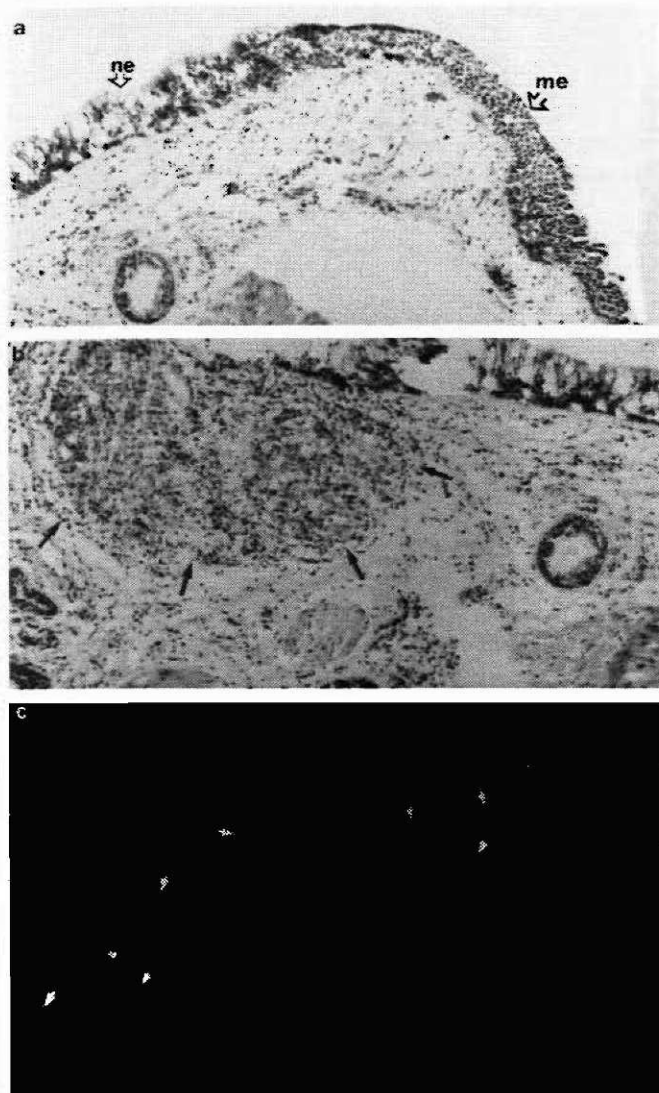


Fig. 2a-c. Light (a, b) and fluorescence micrographs (c) of bronchial biopsies in patients with sarcoidosis. a) Transition zone between normal ciliated (ne) and metaplastic epithelium (me). Haematoxylin and eosin. X 240; b) granuloma beneath the thickened basal membrane in the subepithelial layer (arrows). Epithelium partly lost. Haematoxylin and eosin. X 240; c) Note numerous PGP-immunoreactive nerve fibres (arrows) in the epithelium. X 240.

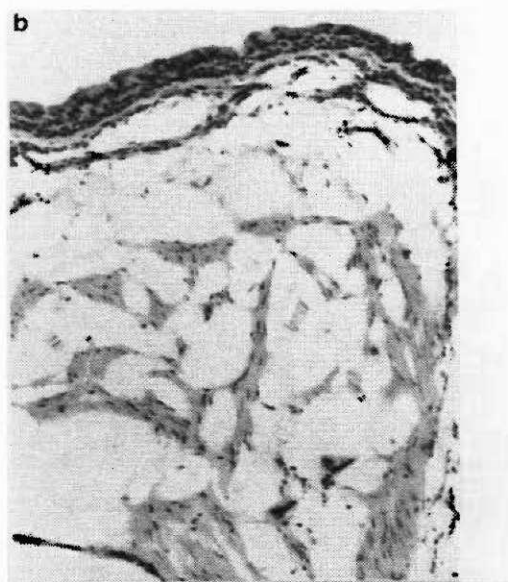
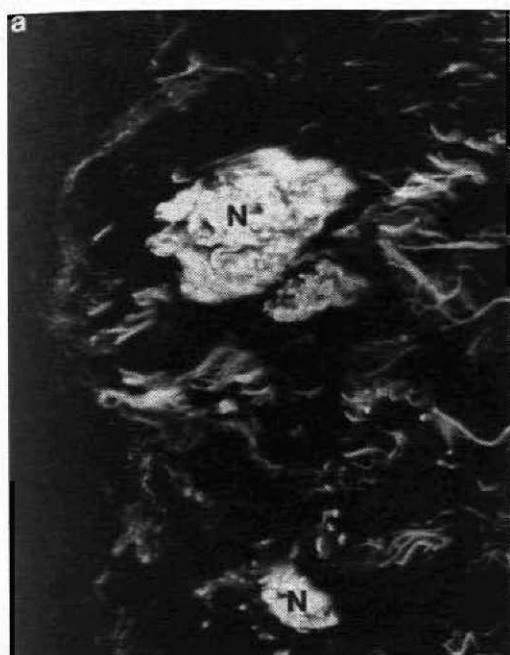




Fig. 3a-d. Fluorescence (a, c, d) and light (b) micrographs of bronchial biopsies in patients with sarcoidosis (a) and tuberculosis (b-d). a) PGP immunoreactive nerve trunks (N) beneath the normal ciliated epithelium. X 160; b) Metaplastic epithelium and degenerative fibrotic tissue in the subepithelium. Haematoxylin and eosin. X 240; c) PGP immunoreactive nerve fibres (arrows) in the lamina propria and between glands in the bronchi from tuberculosis affected side of lungs. X 250; d) Only occasional PGP immunoreactive nerve fibres (arrows) seen between glands in bronchi from tuberculosis affected side. X 240.



Discussion

It is frequently emphasized that neuropeptides, particularly VIP and SP, play roles in mediating inflammatory processes. Therefore, investigations on the occurrence and distribution of these peptides might be of interest in tuberculosis and sarcoidosis. To the best of our knowledge, this is the first study that presents data about the levels and distribution of VIP-, SP- and NPY/PYY-like peptides in the bronchial tissue of humans with tuberculosis and sarcoidosis. We found no statistical differences in the levels of VIP and NPY between tuberculosis and sarcoidosis disordered bronchi and those are seen in other airway disorders. However, there were fewer PGP-immunoreactive nerve fibres and when affected and unaffected sides were compared (concerning SP levels), a tendency for a decrease in peptide levels in tuberculosis diseased bronchi was observed. Additionally, a relationship between allergic manifestations and high VIP levels was observed.

The sensory neuropeptide substance P is present in human airway nerves, located beneath and within the epithelium, around blood vessels and submucosal glands, and within the bronchial smooth muscle (Martling et al., 1988; Joos et al., 1994). Although SP-immunoreactive nerve fibres were not seen in any of the samples, the explanation of which may be related to methodological aspects, RIA for SP suggested the occurrence of a selective decrease and/or even absence of this peptide from the bronchi of tuberculosis affected side of lungs. Thus, we found very low SP-levels in tuberculosis disordered tissue, the levels being undetectable in 3 cases out of 5, as to compared to the unaffected side of lungs of the same patients. Therefore it is possible that degradation of SP may occur in the tuberculosis disordered bronchi. In contrast, there are reports on SP increase in the mucosa of the nose and trachea in rats infected with *Mycoplasma pulmonis* (Norlander et al., 1997).

Enkephalinase, or endogenous neutral endopeptidase, is a membrane bound enzyme that degrades substance P in the tissue (Borson et al., 1989). Enkephalinase is found in airway epithelial cells, smooth muscle, connective tissue of the lamina propria, perichondrium and chondrocytes (Kummer and Fischer, 1991; Ohse et al., 1993). Viral infections or cigarette smoke decrease tissue enkephalinase activity and potentiate various effects of tachykinins (Jacoby et al., 1988; Djokic, 1992).

Tuberculosis is raised by *Mycobacterium tuberculosis*. It has been shown that *Mycobacterium tuberculosis* might block antimicrobial activity of macrophages by expressing substances as sulphatide, 25 kDa glycolipoproteins and/or secretory substances such as lipoarabinomannan (Chan et al., 1991; Wade et al., 1995). Therefore, an increase of enkephalinase might take place in the tissue leading to degradation of SP. Additionally, also neutrophils, which are known to appear in tuberculosis disordered tissue, may decrease SP content in the lungs (Skidgel et al., 1991).

Apart from observations of a changing innervation pattern in response to tuberculosis, it was notable that a high concentration of VIP-like peptide was detected in both segmental and lobar bronchi in 11 cases. These cases corresponded to patients from all groups examined. These patients who possessed atopic dermatitis, asthmatic bronchitis, and more than 3 years anamnesis morborum, including COPD, also showed high VIP levels. It's interesting, Lucchini et al. (1997) suggested that VIP might be a hallmark of chronic bronchitis. However, in our previous studies a direct correlation was found between allergic airways diseases and high VIP level in the bronchi (Babjoniseva et al., 1999). Is the high VIP concentration in the bronchi related to an impaired metabolism of the peptide or there exist any additional factors enhancing peptide level in tissue – it will be shown in further studies.

VIP has been reported to be localized to nerve fibres supplying the smooth muscle, blood vessels and submucosal glands in the trachea, bronchi and bronchioles (Barnes et al., 1991a). The VIP-levels were extensively examined in the present study and it was found that these were slightly higher in lobar bronchi in comparison with segmental bronchi. In accordance with this observation, the number of VIP-immunoreactive fibres has been observed to decrease in direction from the large to the small airways in man (Laitinen et al., 1985). Furthermore, quantitative investigations of VIP in the respiratory tract of *Macaca fascicularis* (Ghatei et al., 1987) and pig (Martling et al., 1990) showed that the level of VIP was higher proximally in the airways as compared to peripherally also in animals.

In conclusion, this is a study which shows that changes related to innervation are likely to take place in relation to tuberculosis. Furthermore, the study gives details which suggest that there is a relationship between allergic manifestations, and probably chronically disordered tissue by COPD, and an increase in VIP levels. On the other hand, no

marked changes with respect to innervation were observed in the sarcoidosis patients. The occurrence of a decrease in overall innervation, as well as the preliminary observation of a selective decrease of SP in tuberculosis, should be studied in more detail in future studies. It is evident that the combination of the two methods used – RIA and immunocytochemistry – is of importance for the interpretation of the significance of these peptides for various lung diseases.

Acknowledgement

The work is supported by a grant from the Latvian Council of Science No 0342. 1. The Head of the Bronchoscopy laboratory of the Centre of Tuberculosis and Lung Diseases of Latvia Aivars Enkuzens is acknowledged for the great help in collecting the material.

References

1. Adriaensen, D., Scheuermann, D. W. (1993) Neuroendocrine cells and nerves of the lung. *Anat. Rec.*, **236**, 70–85.
2. Babjoniseva, A., Silins, V., Pilmane, M. (1999) Cellular components of bronchoalveolar lavage fluid and neuropeptide concentration in bronchi of humans with allergic airway diseases: search for correlation. *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B.*, **53**, 124–127.
3. Barnes, P. J., Baraniuk, J. N., Belvisi, M. G. (1991a) Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **144**, 1187–1198.
4. Barnes, P. J., Baraniuk, J. N., Belvisi, M. G. (1991b) Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **144**, 1391–1399.
5. Borson, D. B., Brokaw, J. J., Sekizawa, K., McDonald, D. M., Nadel J. A. (1989) Neutral endopeptidase and neurogenic inflammation in rats with respiratory infections. *J. Appl. Physiol.*, **66**, 2653–2658.
6. Chan, J., Fan, X. D., Hunter, S. W., Brennan, P. J., Bloom, B. R. (1991) Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. *Infect. Immun.*, **59**, 1755–1761.

7. Day, R., Lemaire, I., Mercier, P., Beaudoin, H., Lemaire, S. (1983) Asbestos-related increase in pulmonary levels of vasoactive intestinal peptide (VIP). *Life Sci.*, **33**, 1869–1876.
8. Djokic, T. D. (1992) The role of enkephalinase (neutral endopeptidase) in neurogenic inflammation of the respiratory tract. *Glas. Srp. Akad. Nauka Med.*, **42**, 107–121.
9. Ghatei, M. A., Springall, D. R., Richards, I. M., Oostveen, J. A., Griffin R. L., Cadieux, A., Polak, J. M., Bloom, S. R. (1987) Regulatory peptides in the respiratory tract of *Macaca fascicularis*. *Thorax*, **42**, 431–439.
10. Jacoby, D. B., Tamaoki, J., Borson, D. B., Nadel, J. A. (1988) Influenza infection causes airway hyper-responsiveness by decreasing enkephalinase. *J. Appl. Physiol.*, **64**, 2653–2658.
11. Joos, G. F., Germonpre, P. R., Kips, J. C., Peleman, R. A., Pauwels, R. A. (1994) Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future directions. *Eur. Respir. J.*, **7**, 1161–1171.
12. Kummer, W., Fischer, A. (1991) Tissue distribution of neutral endopeptidase 24. 11 ('enkephalinase') activity in guinea pig trachea. *Neuropeptides*, **18**, 181–186.
13. Laitinen, A., Partanen, M., Hervonen, A., Pelto Huikko, M., Laitinen, L. A. (1985) VIP like immunoreactive nerves in human respiratory tract. Light and electron microscopic study. *Histochemistry*, **82**, 313–319.
14. Lidegran, M., Domeij, S., Dahqvist, S., Henriksson, R., Franzen, L., Gustafsson, H., Forsgren, S. (1995) Irradiation influences the expression of substance P and enkephalin in the rat larynx. *Cell Tissue Res.*, **279**, 55–63.
15. Lucchini, R. E., Facchini, F., Turato, G., Saetta, M., Caramori, G., Ciaccia, A., Maestrelli, P., Springall, D. R., Polak, J. M., Fabbri, L., Mapp, C. E. (1997) Increased VIP-positive nerve fibres in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 1963–1968.
16. Lundberg, J. M., Brodin, E., Saria, A. (1983) Effects and distribution of vagal capsaicin-sensitive substance P neurons with special reference to the trachea and lungs. *Acta Physiol. Scand.*, **119**, 243–252.
17. Martling, C. R., Matran, R., Alving, K., Hökfelt, T., Lundberg, J. M. (1990) Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. *Cell Tissue Res.*, **260**, 223–233.
18. Martling, C. R., Saria, A., Fischer, J. A., Hökfelt, T., Lundberg, J. M. (1988) Calcitonin gene-related peptide and the lung: neuronal coexis-

- tence with substance P; release by capsaicin and vasodilatory effect. *Regul. Pept.*, **20**, 125–139.
19. Norlander, T., Nilsson, L., Rivero, C., Midvedt, T., Lidegran, M., Carlsöö, B., Stierna, P. (1997) Effects of experimental *Mycoplasma pulmonis* infection on sensory neuropeptides and airway mucosa in the rat. *Eur. Respir. J.*, **10**, 2334–2342.
 20. Ohse, H., Nomura, A., Endoh, T., Noguchi, Y., Saotome, M., Ninomiya, H., Watanabe, A., To, J., Hashimoto, K., Uchida, Y. (1993) Enkephalinase activity in the guinea pig model of asthma. *Aterugi*, **42**, 48–56.
 21. Ollerenshaw, S., Jarvis, D., Woolcock, A., Sullivan, C., Scheibner, T. (1989) Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, **320**, 1244–1248.
 22. Pilmane, M., Luts, A., Sundler, F., Kjorell, U., Forsgren, S. (1998a) Bronchial neuroendocrine elements in late post-radiation stage in humans after total body irradiation. *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B*, **52**, 134–143.
 23. Pilmane, M., Rumba, I., Sundler, F., Luts, A. (1998b) Patterns of occurrence and distribution of neuroendocrine elements in lungs of humans with chronic lung diseases. *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B*, **52**, 144–152.
 24. Skidgel, R. A., Jackman, H. L., Erdos, E. G. (1991) Metabolism of substance P and bradykinin by human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.*, **41**, 1335–1344.
 25. Wade, A. A., Kuschke, R. H., Dooms, T. G. (1995) The inhibitory effects of *Mycobacterium tuberculosis* on MHC class II expression by monocytes activated with riminophenazines and phagocyte stimulants. *Clin. Exp. Immunol.*, **100**, 434–439.

Summary

***Objective.** The occurrence of vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP) and neuropeptide Y (NPY) in the proximal and distal bronchi was studied in humans with tuberculosis and sarcoidosis by use of radioimmunoassay and immunohistochemically. Samples from patients shows chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and irradiated lungs are also examined.*

***Results.** There were no statistical differences in VIP and NPY concentrations between the different patient groups. However, in eleven cases from all three groups of patients (out of in total 40) high contents of VIP in both segmental and lobar bronchi was observed. It's interesting, all the samples from patients showing market allergic manifestations exhibited high VIP levels. The SP levels were observed to be low or even to be undetectable in tuberculosis disordered tissue. There were fewer neuropeptide-immunoreactive nerve fibres in the "affected" than in "unaffected" sides of tuberculosis patients.*

***Conclusions.** There appear to be changes in the innervation pattern in tuberculosis affected lung tissue, but not in response to sarcoidosis. Allergic airways manifestations and seems to correlate to high VIP level in bronchi.*

Corresponding to:
Māra Pilmane
Faculty of Medicine
The University of Latvia
Raiņa bulvāris 19, LV 1586
Rīga, Latvia
Tel: 371-7-240368
Fax: 371-7-288734
e-mail: pilmane@com.latnet.lv

KADETU FUNKCIONĀLO SPĒJU UN ĶERMEŅA UZBŪVES RAKSTUROJUMS

Liāna Pļaviņa¹, Digna Jukmane², Arkādijs Umбраško³

¹Latvijas Nacionālā aizsardzības akadēmija,

Vadības un politisko zinību katedra, Ezermalas ielā 6/8, Rīga LV 1014

²Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija, Fizisko darbaspēju laboratorija,

Brīvības ielā 333, Rīga LV 1006

³Latvijas Nacionālā aizsardzības akadēmija, Sporta katedra,

Ezermalas ielā 6/8, Rīga LV 1014

During our investigation we have get data concerning future officer – cadets of National Defence academy of Latvian Republic. We characterized body constitution, physical development and physical working capacity of cadets – officers of National Defence Academy. We have fixed the main anthropometrics measurements (body height, body mass, lung vital capacity) and evaluated physical development of cadets. Anthropometrics data of cadets- officer were higher as data of military personnel US Army, but there were no difference between data of Lithuania next police – officer and British Army cadets – officers. We have used experimental methods for determination the physical working capacity. We fixed heart rate per min, breathing rate per min, lung ventilation in l per min, gas composition of exhaled air during physical load on treadmill, and other indicators. Cadets – officers of NDA had well training person state (as shown the main indicator of physical working capacity – the maximal oxygen consumption in ml per kg of body mass per minute). We stated sport results in different physical exercises. We have found middle strong correlation between the maximal oxygen consumption in ml per kg per min and country – cross results (3000 m).

Our data formed database of the sport results and physical development, physical working capacity. It can be used for setting units and determine individual fighting efficiency.

Atslēgas vārdi: anthropometry, body constitution, cadet, Latvia, physical working capacity.

Ievads

Latvijas brīvvalsts atjaunošana skārusi visas valsts institūcijas. Jaunajos apstākļos kļūst pieprasīti augsti kvalificēti militāri speciālisti, kuri spēj veikt sarežģītus uzdevumus ekstremālos apstākļos. Ņemot to vērā, Latvijas Nacionālā aizsardzības akadēmija veic jauno virsnieku sagatavošanu Latvijas Nacionālo Bruņoto Spēku vajadzībām. Jauno virsnieku apmācības procesa novērtēšanai un uzlabošanai liela nozīme ir datiem par kadetu fiziskās attīstības un fiziskās sagatavotības līmeni, kā arī par fiziskām darbaspējām. Šī informācija palīdz uzlabot un pilnveidot mācību procesu, ieviest jaunas metodoloģiskas un pedagoģiskas metodes virsnieku sagatavošanas procesā. Noteiktais fiziskās attīstības līmenis, fiziskās sagatavotības un fiziskās izturības raksturojums dod iespēju dienestam īpašās militārās vienībās un dažādu ieroču šķiru spēkos iedalīt piemērotākos, spējīgākos un atbilstošākos karavīrus. Dati par nākošo virsnieku fiziskajām spējām veido Nacionālo Bruņoto Spēku personālsastāva datu bāzi. Tās izveidošana ir aktuāla un izriet no praktiskām vajadzībām.

Mūsu **pētījuma mērķis** ir sniegt kadetu-virsnieku fiziskās attīstības un fizisko spēju raksturojumu.

Mērķa sasniegšanai ir šādi **darba uzdevumi**:

- veikt antropometrisko mērījumu rezultātiem un uz to rezultātu pamata raksturot kadetu fizisko attīstību;
- laboratorijas apstākļos veikt slodzes testu un pēc tā rezultātiem raksturot kadetu fiziskās darbaspējas;
- pamatojoties uz sporta sasniegumu rezultātiem, raksturot kadetu fiziskās darbaspējas.

Pētījuma gaitā tika novērtēta kadetu fiziskās uzbūves ietekme uz funkcionālām spējām, izmantojot korelācijas koeficienta datus.

Pēdējo gadu zinātniskajā literatūrā trūkst informācija par Latvijas Armijas karavīru fiziskās attīstības un fizisko darbaspēju novērtējumu. Par šo jautājumu atrodamas publikācijas, kas aptver pirmskara (II PK) periodu, G. Bakmaņa (1924,1925), V. Deruma (1940) darbi.

Dati par militāro personālu ASV armijā atrodami R. S. O'Neil, J. M. Henderson (1994) darbos, J. F. Kragh, D. Taylor (1995), C. K. Haddock u. c. (1999), S. J. Montain u. c. (1999), L. C. James u. c.

(1999) darbos. Lietuvas Policijas akadēmijas studentu fizisko attīstību pētījis S. Dadelo (1999), studentu fiziskās attīstības rādītājus pētījuši V. Bunaks (1979), A. Dembo (1978), V. Zobkovs (1986). Saistību starp ķermeņa uzbūvi raksturojošiem rādītājiem un funkcionāliem rādītājiem savos darbos atspoguļojuši P. Asrand, K. Rodahl (1986), E. Asmussen, K. Hubol-Nielsen (1955), W. Dobelns (1956), E. Bushirk, H. L. Taylor (1957).

Mūsu pētījums aptver 1998.–1999. gadu. Izmantojot antropometrisko, eksperimentālo un matemātisko metodi, mūsu pētījuma gaitā tika novērtēti LNAA kadeti-virsnieki.

Materiāls un metodes

Pētāmajā grupā tika iekļauti 26 Nacionālās aizsardzības akadēmijas kadeti vecumā no 19 līdz 24 gadiem, praktiski veseli. Šīs grupas īpatnības saistās ar to, ka visas pētāmās personas atrodas vienādos apstākļos (mācību, dienesta, sadzīves apstākļos).

Mēs izmantojām šādas pētīšanas metodes:

1. Antropometriskie mērījumi;
2. Eksperimentālā metode;
3. Matemātiskā metode.

Antropometrisko mērījumu laikā tika noteikti galvenie antropometriskie parametri (augums, ķermeņa masa, plaušu dzīvības tilpums). Auguma noteikšanai tika izmantots auguma mērs (antropometrs) [LSPA Fizisko darbaspēju laboratorijas verificētais inventārs], ķermeņa masu noteicām, izmantojot medicīniskos svarus [LSPA Fizisko darbaspēju verificētais inventārs], bet plaušu dzīvības tilpumu noteicām ar spirometru [LSPA Fizisko darbaspēju laboratorijas inventārs]. Iegūtie dati tika izmantoti antropometrisko indeksu – rādītāju noteikšanai (pēc A. Čogovadze, 1984).

Mēs noteicām

- 1) *svara-auguma indeksu* (g/cm) pēc formulas:
 $[\text{ķermeņa masa (g)}] : [\text{augums (cm)}]$.
 Svāra-auguma indeksa normatīvie rādītāji vīriešiem – 385–410 g/cm.
- 2) *dzīvības indeksu* (ml/kg) pēc formulas:
 $[\text{plaušu dzīvības tilpums (ml)}] : [\text{ķermeņa masa (kg)}]$.
 Dzīvības indeksa normatīvie rādītāji sastāda 65–70 ml/kg.
- 3) *relatīvo ķermeņa masu* (%) pēc formulas:
 $[\text{indivīda ķermeņa masa}] : [\text{teorētiskā ķermeņa masa}]$.

Teorētiskā ķermeņa masa tika noteikta, ņemot vērā augumu:

- ja augums ir līdz 175 cm, tad teorētisko ķermeņa masu aprēķina $\text{Augums (cm)} - 100$;
- ja augums ir no 175 līdz 185 cm, tad teorētisko ķermeņa masu aprēķina $\text{Augums (cm)} - 105$;
- ja augums ir virs 185 cm, tad teorētisko ķermeņa masu aprēķina $\text{Augums (cm)} - 110$.

Eksperimentālā metode iekļāva divas daļas:

1. Tika noteikti sportiskie sasniegumi standartvingrinājumos:
 - sprintā (100 m);
 - tāllēkšanā no vietas;
 - granātas mešanā;
 - krosā (3000 m);
 - roku saliekšana;
 - ķermeņa augšdaļas pacelšanā;
 - pievilkšanās pie stieņa.
2. Standartfiziskā slodze (skrējieni uz slīdceļiņa (OP-393.00.00.000PC) laboratorijas apstākļos.

Pētāmais cilvēks veica skrējieni uz horizontāla slīdceļa ar sāku- ma ātrumu 2.25 m/s, skrējiena ātrums tiek palielināts par 0.15 m/s ik minūti. Pētāmais cilvēks turpināja skrējieni līdz pilnīgam spēku izsī- kumam (subjektīvam). Skrējiena laikā tika veikta izelpotā gaisa gāzu analīze ar vienlaicīgu daudzkanālu elektrokardiogrāfijas kontroli, izmantojot Medgraph kardiorespiratoro diagnostikas sistēmu cardiO2.

Eksperimenta laikā tika noteikti šādi funkcionālie fizioloģiskie parametri:

- sirds darbības frekvence (sitieni minūtē);
- elpošanas frekvence (reizes minūtē);
- plaušu ventilācija (l/min);
- maksimālais skābekļa patēriņš (ml /kg);
- kopējais skābekļa patēriņš (l/min);
- skābekļa pulss (ml/min);
- elpošanas koeficients.

Izmantojot matemātisko metodi, tika apstrādāti iegūtie dati un noteikts vidējais rādītājs, standartnovirze (SD), standartkļūda (SE), korelācijas koeficients (r) starp dažādiem ķermeņa uzbūvi raksturo- jošiem parametriem un funkcionāliem rādītājiem.

Rezultāti un diskusija

Mūsu pētījuma gaitā tika noteikti galvenie antropometriskie rādītāji kadeti- virsniekiem: ķermeņa masa – 76.1 ± 8.9 kg(SD), augums – 182.2 ± 8.2 cm (SD) un plaušu dzīvības tilpums – 5.3 ± 0.8 l(SD). Salīdzinot iegūtos datus ar G. Bakmaņa (1924,1925) un V. Deruma (1940) pētījumu rezultātiem, nākas secināt, ka 1920. gadā ķermeņa masa bija 65 kg, 1935. g. – 67 kg, bet 1999. gadā par 9.1 kg lielāka. Arī auguma parametri nozīmīgi mainījušies: ja 1920. gadā tie bija 171 cm, 1935. gadā – par 1.7 cm lielāki, tad 1999. gadā par 11.2 cm lielāki.

73% Latvijas armijas nākamajiem virsniekiem augums svārstās 174–190 cm intervālā, ķermeņa masa 72% kadetu ir 67–85 kg intervālā. Relatīvie ķermeņa masas rādītāji sastāda pētāmajā grupā 103.8%. Novērtējot topošo virsnieku ķermeņa uzbūvi pēc svāra-auguma rādītāja, mēs konstatējam, ka tā ir hiperstēniska, tikai 20% kadetu ķermeņa

uzbūve atbilst normostēniskam tipam. Augstie plaušu dzīvības tilpuma rādītāji, kā arī augstie dzīvības indeksa rādītāji (69.0 ± 1.4 ml/kg) apstiprina to, ka kadetiem ir labi attīstīts krūšu kurvis un labas elpošanas sistēmas spējas.

Pateicoties ārzemju autoru darbiem, mums rodas iespēja salīdzināt militārpersonu antropometriskos rādītājus dažādos ģeogrāfiskos reģionos. Pēc R. S. O'Neil un J. M. Henderson (1994) datiem militārpersonu augums ASV armijā bija 69.5 pēdas (176.0 cm), ķermeņa masa – 162.4 mārciņas (73.7 kg), kas ir zemāki nekā NAA kadeti. Militārā kontingenta antropometriskos rādītājus pētījuši arī citi autori J. F. Kragh un D. Taylor (1995), G. E. Haddock u. c. (1999), L. C. James u. c. (1999), S. J. Montain u. c. (1999). Pēc datu salīdzinošās analīzes arī konstatēts, ka LNAA kadetiem–virsniekiem šie rādītāji ir augstāki. Bet, salīdzinot Latvijas Nacionālās aizsardzības akadēmijas kadetu antropometriskos datus ar Lietuvas Policijas akadēmijas studentu (S. Dadelo, 1999) un Lielbritānijas topošo virsnieku (G. E. Hardwood, u. c., 1999) datiem, nākas secināt, ka atšķirību praktiski nav. Salīdzinot mūsu iegūtos datus ar Maskavas Tehnoloģiskā institūta studentu datiem (V. Zobkovs, 1986) un ar Sankt-Pēterburgas Sporta pedagoģijas akadēmijas studentu rādītājiem (A. Dembo, 1978), izrādās, ka Latvijas Nacionālās aizsardzības akadēmijas kadeti antropometriskie rādītāji ir augstāki. LNAA kadetu sportiskie sasniegumi atspoguļoti 1. tabulā.

Cilvēka fiziskās darbaspējas nosaka sirdsasinsvadu un elpošanas sistēmas stāvoklis, par ko savos darbos rakstījuši W. Dobeln (1956), W. Dobeln un B. O. Erikson (1972), W. Kinderman (1979). Fiziskās slodzes laikā tiek aktivēta strādājošo muskuļu enerģētiskā apgāde, uz ko norāda slodzes laikā uz slīdceļņa fiksētie fizioloģiskie funkcionālie parametri (plaušu ventilācija, sirdsdarbības frekvence, skābekļa un oglekļa dioksīda gāzes parciālais spiediens alveolārā gaisā u. c.). Ja iesākumā, veicot fizisko slodzi, nepieciešamā muskuļu darba uzturēšanai enerģija tiek iegūta aerobā ceļā, tad, palielinoties slodzei, noteiktā brīdī (individuāli atšķirīgā) pievienojas anaerobais enerģijas apgādes veids. Posms, kad fiziskās slodzes laikā muskuļu darbs saņem aerobā un anaerobā ceļā iegūtu enerģiju, tiek dēvēts par anaerobo sliekšni. Maksimālās slodzes intensitātes posmā (pēdējā jeb izsīkuma posmā) muskuļu darbam nepieciešamā enerģija tiek iegūta anaerobā ceļā. Kā norāda autori E. Asmussen un K. Heeboll-Nielsen (1955), P. Astrand un K. Rodahl (1986), E. Buskirk, H. L. Taylor (1957), K. Costill u. c. (1973), D. Bransford (1977), ir daudzi fizioloģiskie funkcionālie parametri, kas liecina par anaerobā sliekšņa

zonas iestāšanos. Katram cilvēkam anaerobais sliekšnis ir savs, individuāls, to ietekmē veselības stāvoklis, pašsajūta, fiziskā attīstība un fiziskās sagatavotības līmenis, bioķīmisko procesu īpatnības u. c. faktori.

Laboratorijas apstākļos noteiktie fizioloģiskie funkcionālie rādītāji standarta fiziskās slodzes laikā atspoguļoti 2. tabulā.

Galvenais fiziskās darbaspējas raksturojošais rādītājs ir skābekļa maksimālais patēriņš ml uz ķermeņa masas kg laikā vienībā (minūtē). Latvijas Nacionālās armijas nākamiem virsniekiem tas ir 46.9 ml/kg min, kas atbilst (pēc standartiem) labai trenētības pakāpei. Latvijas sportistiem – futbolistiem skābekļa maksimālais patēriņš uz kg minūtē ir 49.1 ml/kg min, bet ASV militārās specvienības personālam – 53.0 ml/kg min (J. F. Kragh, D. Taylor, 1995).

Pētījumu gaitā mēs noteicām korelācijas koeficientu starp dažādiem sporta sasniegumiem un fizisko darbaspēju raksturojošiem parametriem. Kadeti ar hiperstēnisku ķermeņa uzbūvi, kuriem svara-auguma rādītāji ir augstāki, patērē slodzes laikā lielāku skābekļa daudzumu (l/min) anaerobā sliekšņa zonā ($r=0.605$; determinācijas indekss (r) 0.366). Tas pats konstatēts arī maksimālās slodzes punktā ($r=0.634$; $r=0.402$). Izskatot saistību starp svara-auguma rādītājiem un maksimālā skābekļa patēriņa rādītājiem uz ķermeņa masas vienību (kg) laika vienībā (min), izrādās, ka korelācijas koeficients anaerobā sliekšņa zonā ir $r=0.432$, $r=2.74$, bet maksimālās slodzes punktā – $r=0.348$; $r=1.74$.

Kadetu sportisko sasniegumu analīze parādīja, ka kadeti ar spēcīgu ķermeņa uzbūvi nebūt nav tie lēnākie skrējēji. Analizējot pētāmajā grupā attiecības starp svara-auguma rādītājiem un skrējiena ātrumu anaerobā sliekšņa zonā (uz slidceļa), izrādās, ka korelācija ir vāja ($r=-0.298$; $r=1.46$). Vāja korelācija noteikta arī starp plaušu dzīvības tilpumu un maksimālo skābekļa patēriņu uz kg minūtē gan anaerobā sliekšņa zonā ($r=-0.222$; $r=0.049$), gan maksimālās slodzes punktā ($r=0.123$; $r=0.15$). Starp sportiskiem sasniegumiem sprintā un svara-auguma rādītāju ($r=0.169$; $r=0.00270$, starp svara-auguma rādītājiem un fiziskos vingrinājumos iegūto kopējo punktu skaitu ($r=-0.323$) atkarība nav konstatēta. Bet, analizējot svara-auguma rādītāju lielumu un krosa rezultātu datus, noteikta vidēji spēcīga korelācija ($r=0.300$; $r=0.09$). Zems korelācijas koeficients noteikts starp dzīvības indeksu un sasniegumiem sprintā ($r=-0.152$), starp dzīvības indeksu un krosa rezultātiem ($r=-0.105$). Vāja korelācija konstatēta starp maksimālo skābekļa patēriņu ml uz kg minūtē un sprinta rezultātiem ($r=-0.095$), maksimālo skābekļa patēriņu ml uz kg min un punktu skaitu spēka

vingrinājumos ($r=0.0197$), kā arī starp maksimālo skābekļa patēriņu ml uz kg min un kopēju punktu skaitu visos vingrinājumos ($r=0.0002$). Vidēji spēcīga saistība atklāta starp maksimālo skābekļa patēriņu ml uz kg ķermeņa masas min un krosa rezultātiem ($r=0,302$, $r=1.45$). Uzrādītais ātrums slodzes laikā anaerobā sliekšņa posmā laboratorijas apstākļos nevar tikt ņemts par prognozes rādītāju sasniegumiem sprintā. Mēs atklājām saistību starp skrējiena ātrumu anaerobā sliekšņa zonā un krosa rezultātiem ($r=-0.556$, $r=0.309$). Skābekļa pulsa rādītāji korelē ar krosa rezultātiem anaerobā sliekšņa zonā, korelācija ir $r=-0.3005$; $r=0.009$, bet maksimālās slodzes laikā – $r=-0.343$; $r=0.118$.

Secinājumi

1. Izmantojot antropometriskās metodes, tika gūta informācija par galvenajiem antropometriskajiem datiem, kas nosaka personas fizisko attīstību, kas savukārt ir svarīga, veidojot apakšvienības
2. Topošajiem virsniekiem pētāmajā grupā ķermeņa uzbūve atbilst hiperstēniskai, par ko liecina atvasinātie no galvenajiem antropometriskajiem mērījuma datiem indeksi (svara-auguma indekss) 416.9 ± 8.4 g/cm.
3. Galvenie antropometriskie rādītāji augums, ķermeņa masa, krūšu apkārtmērs Latvijas Nacionālās aizsardzības akadēmijas kadetiem ir augstāki nekā ASV militārpersonām dažādās vienībās un augstāki nekā St.-Pēterburgas un Maskavas augstskolu studentiem, bet dati ir līdzvērtīgi ar Lietuvas Policijas akadēmijas studentu datiem. Tas norāda uz ģeogrāfiskām īpatnībām.
4. Izmantojot eksperimentālās metodes ar fizioloģiskos funkcionālos rādītāju noteikšanu laboratorijas apstākļos, mēs varam objektīvi novērtēt indivīda fiziskās darbaspējas. Tā ir nozīmīga informācija personāla atlasē apakšvienību veidošanā.
5. Viens no vērtīgākajiem funkcionālajiem rādītājiem, kuri raksturo fiziskās darbaspējas, ir skābekļa maksimālais patēriņš ml uz ķermeņa masas kg minūtē, pētāmajā grupā kadetiem tas ir 46.99 ± 0.71 ml/kg min, kas atbilst labam fizisko darbaspēju līmenim. Tas ir zemāks nekā sportistiem un īpašo vienību personālam (ASV).
6. Tika noteikta vidēji spēcīga korelācija starp skābekļa maksimālo patēriņu ml uz kg minūtē un izturības fizisko vingrinājumu rezultātiem – kross (3000 m). Tāpēc pēc izturības vingrinājumu rezultātiem var vērtēt indivīda fiziskās darbaspējas.

Kadetu sporta sasniegumu rezultāti
dažādos fiziskos vingrinājumos

| Fiziskie vingrinājumi | Sporta sasniegumi (vidējie rādītāji) |
|-------------------------|--|
| Sprints (100 m) | 13.06 s |
| Tāllēkšana no vietas | 2.47 m |
| Granātas mešana | 48.2 m |
| Kross (3000m) | 11min 55 s |
| Pievilkšanās pie stieņa | 12 (n) |
| Roku saliekšana | 43 (n) |

2. tabula

Kadetu fizioloģiskie funkcionālie rādītāji uz slīdceļņa miera stāvoklī, anaerobā sliekšņa zonā, maksimālās slodzes laikā (vidējie rādītāji±SE)
[pētāmo cilvēku skaits 26]

| Fizioloģiskie funkcionālie rādītāji | Miera stāvoklī | Anaerobā sliekšņa zonā | Maksimālās slodzes laikā |
|---|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| Sirdsdarbības frekvence (n/min) | 74. 8±2. 9 | 180. 1±1. 5 | 198. 2±1. 0 |
| Asinsspiediens mm Hg st. sistoliskais diastoliskais | 124. 0±1. 9 77. 3±1. 7 | — — | 191. 7±3. 8 7. 6±5. 4 |
| Elpošanas frekvence (n/min) | 17. 0±0. 4 | 31. 2±1. 6 | 40. 9±1. 5 |
| Plaušu ventilācija (l/min) | 15. 1±0. 5 | 79. 2±2. 3 | 122. 4±3. 2 |
| Skābekļa patēriņš | 4. 50±0. 19 | 16. 85±0. 28 | 18. 39±0. 36 |
| Maksimālais skābekļa patēriņš (ml /kg min) | — | 39. 50±0. 63 | 46. 99±0. 71 |
| Skābekļa pulss (ml/min) | 4. 50±0. 19 | 16. 85±0. 28 | 18. 39±0. 36 |
| Skābekļa parciālais spiediens alveolārā gaisā(mm Hg st) | 113. 40±1. 33 | 144. 89±0. 99 | 125. 80±1. 21 |
| Ogļskābās gāzes parciālais spiediens alveolārā gaisā (mm Hg st) | 39. 30±0. 52 | 48. 89±0. 78 | 51. 55±1. 25 |
| Izelpotā ogļskābā gāze (l/min) | 0. 37±0. 52 | 2. 75±0. 07 | 3. 86±0. 09 |
| Elpošanas koeficients | — | 0. 91±0. 01 | 1. 17±0. 01 |
| Skriešanas ātrums uz slīdceļņa (m/s) | — | 3. 38±0. 05 | 4. 42±0. 05 |

Literatūra

1. Asmussen, E., Heeboll-Nielsen, K. (1955) A dimensional analysis of physical performance and growth in boys. *J. Appl. Physiol.*, 7, 593–603.
2. Astrand, P., Rodahl, K. (1986) *Textbook of work physiology*. McGraw-Hill, New York, 659 pp.
3. Backman, G. (1924) Die Körperlänge der Letten. Uppsala Läkareförenings. *Förhandl.*, 29, 99.
4. Backman, G. (1925) Anthropologische Beiträge zur Kenntnis der Bevölkerung Lettlands. *Acta Univ. Latviensis*, 12, 367.
5. Bransford, D. (1977) Oxygen cost of running in trained and untrained men and women. *Medicine and science in sport*, 9, 41–44.
6. Buskirk, E., Taylor, H. L. (1957) Maximal oxygen intake and its relation to body composition with special reference to chronic physical activity and obesity. *J. Appl. Physiol.*, 11, 72–78.
7. Costill, K. (1973) Fractional utilization of aerobic capacity during distance running. *Medicine and Science in Sports*, 5, 248–252.
8. Dadelo, S. (1999) The evaluation of physical development, physical preparedness and physical capacity of student in Law Academy of Lithuania. *YI. Tarptautine mokslinė konferencija*, (1), 97–102.
9. Derums, V. (1940) *Latviešu ķermeņa uzbūve laika perspektīvā* {Body constitution of Latvian in perspective view.} Latvijas Universitātes anatomijas institūts. Rīga, 123 lpp.
10. Döbeln, W. (1956) Human standard and metabolic rate in relation to fat free body mass. *Acta physiol. Scand (Suppl)*, 37, 126.
11. Döbeln, W., Erikson, B. O. (1972) Physical training, maximal oxygen uptake and dimensions of oxygen transporting and metabolizing organs in boys 11–13 years of age. *Acta Paediatr. Scand*, 61, 35–660.
12. Haddock, C. K., Poston, C., Klesges, R. C., Talcott, G. W., Lando, H., Dill, P. L. (1999) An Examination of Body Weight, Standards and the association between weight and Health Behaviour in the United State Air Force. *Military Medicine*, 164, (1), 51–54.
13. Hardwood, G. E., Rayson, M. P., Nevill, A. M. (1999) Fitness, Performance and Risk of Injury in British Army Officer Cadets. *Military Medicine*, 164, (6), 428–434.
14. James, L. C., Folen, R. A., Noce, M., Brown, J., Britton, C. (1999) The Tripler LE 3 AN: A Two-Year Follow-up Report. *Military Medicine*, 164, (6), 389–395.

15. Kindermann, W. (1979) The significance of aerobic-anaerobic transition for the determination of workload intensities during endurance training. *Europ. J. Appl. Physiol.*, 42, 25–34.
16. Kragh, J. F., Taylor, D. (1995) Fast-Roping Injuries among Army Rangers: A Retrospective Survey of an Elite Airborne Battalion. *Military Medicine*, 160,(6), 616–622.
17. Montain, S. J., Latzka, W. A., Sawka, M. N., (1999) Fluid replacement Recommendations for Training in hot Weather. *Military Medicine*, 164, (7), 502–508.
18. O'Neil, R. S., Henderson, J. M. (1994) Predictors of basic Infantry Training success. *Military Medicine*, 159, (9), 616–622.
19. Бунак, В. В. (1979) Размеры и формы тела. В кн.: *Биология человека*. Москва: Мир, с. 238–241.
20. Дембо, А. Г. (1978) *Современные проблемы спортивной медицины*. Москва, с. 57.
21. Зобков, В. (1986) *Оценочные таблицы физического развития студентов Московского лесотехнического института*. Москва: МПТИ, с. 22.
22. Чоговадзе, А. В. (1984) *Спортивная медицина*. Москва: Медицина, с. 383.

Kopsavilkums

Pētījuma rezultātā iegūti dati par galvenajiem antropometriskajiem rādītājiem (augums, ķermeņa masa, plaušu vitālā kapacitāte) nākamajiem jaunajiem Latvijas armijas virsniekiem. Darba gaitā izmantotas šādas metodes: antropometriskā, eksperimentālā, matemātiskās statistiskas, kas deva iespēju mums novērtēt ķermeņa uzbūves īpatnības un fiziskās darba spējas. Topošajiem virsniekiem noteikti augstāki antropometriskie rādītāji nekā vidējie attiecīgie rādītāji Latvijā, militārpersonām ASV armijā, jauniešiem (studentiem) Lietuvā, Krievijā (Maskavā un St. Pēterburgā). Pētāmajā grupā ķermeņa uzbūve atbilst hiperstēniskai, par ko liecina atvasinātie antropometriskie indeksi un rādītāji. Noteiktās laboratorijas apstākļos kadetu (topošo virsnieku) fiziskās darba spējas norāda uz labu fiziskās trenētības līmeni (pēc maksimālā skābekļa patēriņa rādītājiem uz ķermeņa masas kg ml min). Starp izturības vingrinājumu rādītājiem (3000 m krosa rezultātiem) un skābekļa maksimālā patēriņā rādītājiem ml uz ķermeņa masas vienību min pastāv vidēji spēcīga korelācija. Pētījuma dati dod iespēju novērtēt gan fizisko attīstību, gan indivīda fiziskās darba spējas, kas ir nozīmīga informācija apakšvienību veidošanā.

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CARIES AND CARIOGENIC MICRO-ORGANISMS IN YOUNG ADULT POPULATION IN LATVIA

Dagnija Rostoka, Diāna Brāzma*, Jūta Kroiča*,
Valentīna Kuzņecova*, Aigars Reinis*, Aldis Rozenblats

Department of Oral Pathology, Institute of Stomatology,
Medical Academy of Latvia/RSU, Dzirciema str. 20, Rīga LV 1007, Latvia

*Department of Microbiology, Medical Academy of Latvia/RSU,
Dzirciema str. 20, Rīga LV 1007, Latvia

Karies intensitātes un karies riska noteikšanai iespējams lietot kvantitatīvas diagnostikas metodes. Praktiskajā zobārstniecībā un arī epidemioloģiskajos pētījumos ļoti populāri ir siekalu diagnostiskie testi. Lai noteiktu kariesa intensitāti un kariesa risku jauniešiem Latvijā tika veikts sākotnēji epidemioloģisks pētījums. Pētījumā piedalījās 155 jaunieši, viņu vidējais vecums bija 23.1 ± 3.1 . Tika noteikts KPE indekss (kariozo, plombēto, ekstrahēto zobu skaits), siekalu laktobaciļu un streptokoku daudzums. Vidējais KPE indekss zobiem šajā vecuma grupā bija 14.3 ± 3.7 . Zems siekalu laktobaciļu un streptokoku līmenis bija 27% jauniešu, zems laktobaciļu un augsts streptokoku līmenis bija 19.4% jauniešu, arī 19.4% jauniešu bija zems streptokoku un augsts laktobaciļu līmenis siekalās, 34.2% jauniešu bija augsts abu minēto kariogēno mikroorganismu līmenis siekalās. Iegūtie rezultāti liecina par problemātisku dentālu stāvokli jauniem cilvēkiem Latvijā, kas varētu būt saistīts ar fluora profilakses programmu trūkumu dotajai vecuma grupai, sliktu dentālu aprūpi un nepietiekamu higiēnu.

Key words: caries, micro-organisms, dissolving carbon-hydrates, selective diagnostic medium, saliva.

Introduction

It's becoming more and more widespread in modern dental practice to use microbiological examinations in order to assess fully patients oral health. It has been facilitated by the availability of commercial, easy-to-use diagnostic kits.

Caries is a multi factorial disease, which results in a loss of dental crystalloid structure. The current understanding of this complex pathological process is based on the so-called "plaque-host-substrate" theory (Keyes, 1961). The interplay of several factors – plaque micro-organisms, dietary habits, individuals genetic make-up and immune system as well as time are reported to be important in caries development (Kohler et al., 1995 and Krasse, 1988). The presence and levels of several clinically important oral micro-organisms, for example, mutans streptococci (MS) and lactobacilli (LB), can be determined by examining patients saliva (Jordan et al., 1987 and Jensen et al., 1989). Cariogenic properties of micro-organisms are attributed to their high fermentative activity. Organic acids produced as a result of fermentation of dietary carbohydrates are damaging to enamel. Some bacteria from streptococcus mutans group can form insoluble, branched glucose polymers that serve as a glue-like matrix facilitating the adherence of other oral micro-organisms to the surface of the teeth and formation of dental plaque (Nisengard, Newman, 1994).

It has been shown that the levels of cariogenic micro-organisms correlate with caries activity and thus can be used as a marker in epidemiological studies (Newbrun, 1978 and Larmas, 1992). The recent epidemiological study in the group of Latvian pre-school children showed the high prevalence of children with large number of mutants streptococci (Roitt, Lehner, 1980).

So far there is no such data available on adult population in Latvia thus it was of interest to carry out an initial epidemiological study in a small group of young adults – students of the medical Academy of Latvia. The aims of the present study were:

1) to determine DMF index, and 2) to determine the levels of salivary lactobacilli and mutans streptococci.

Materials and Methods

In total 155 students were examined. Their age ranged between 20 to 35 years, the average age 23.14 ± 3.1 (mean \pm SD). DMF index was evaluated according to the standard method. The levels of mutans streptococci and lactobacilli were determined using a special diagnostic kit (VIVADENT, VIVACARE LINE, CRT bacteria,

Schaan/Liechtenstein, Germany). The bacteria were cultured on the nutrient agar slides containing the selective media for mutans streptococci and lactobacilli. The advantage of this kit is that it allows the determination of both micro-organisms at the same time using just one slide as each surface of the slide is covered with the different nutrient agar. Saliva samples were obtained and the tests carried out according to the manufacturers instructions. The samples were transferred to the surface of the diagnostic slides. The slides were incubated for 48 hours at 37°C. The results were read using the model chart provided by manufacturer. Microbes growing on the nutrient agar slide formed white or transparent colonies (colony forming units or CFU). Results of $\geq 10^5$ CFU/ml were regarded as high, and $< 10^5$ CFU/ml as low (Fig. 1. CRT bacteria in standard scheme). Statistical evaluation was done according t-test and chi – square test.

Results

Saliva samples were obtained from 155 young adults. According to VIVADENT CRT bacteria test 42 of 155 students (27%) had low levels ($\geq 10^5$ CFU/ml saliva) of both mutans streptococci and lactobacilli, 30 students (19.4%) had high levels of streptococci ($\geq 10^5$ CFU/ml saliva) and low levels of lactobacilli, the same number of students (30 or 19.4%) had high levels of lactobacilli and low levels of streptococci and the rest – 53 students (34.2%) had high levels of both micro-organisms (Fig. 2 Correlation of different microbiological profiles with DMF index). The four microbiological profiles (MS^{low}/LB^{low} , MS^{high}/LB^{low} , MS^{low}/LB^{high} , MS^{high}/LB^{high}) were compared in respect to their DMF indexes. In the group MS^{low}/LB^{low} DMF was 8.9 ± 4.2 ($p=0.039$), in MS^{high}/LB^{low} – 11.2 ± 5.2 ($p<0.001$), in MS^{low}/LB^{high} – 19.5 ± 3.6 ($p<0.001$) and in the last MS^{high}/LB^{high} group DMF was 19.0 ± 5.8 ($p<0.001$) respectively.

We also analysed the data in different age groups – 20–24, 25–29 and >30 years old (Fig. 3. Comparison of DMF indexes in different age groups). The mean DMF index in each age group was as follows: 20–24 years old 14.6 ± 6.8 ($p=0.634$), in 25–29 years group 15.2 ± 6.9 ($p=0.582$) and in the group over 30 years 17.3 ± 6.8 ($p=0.449$). Analysis of the

microbiological profiles in each age group revealed the following pattern: the gradual disappearance of MS^{low}/LB^{low} profile with the increase of age (Fig. 4. Microbiological profile in different age groups). In 20–24 years age group 31.9% participants had MS^{low}/LB^{low} microbiological profile and in 25–29 years group only 15.7% had MS^{low}/LB^{low} microbiological profile (statistical evaluation was done according chi-square test, $p=0.055$). In the age group over 30 years nobody had MS^{low}/LB^{low} microbiological profile.

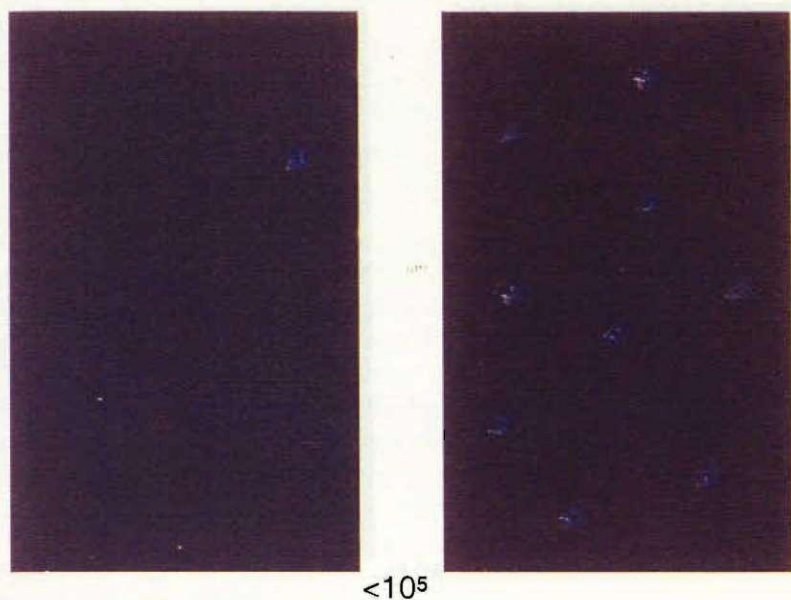


Fig. 1. CRT bacteria in standard scheme

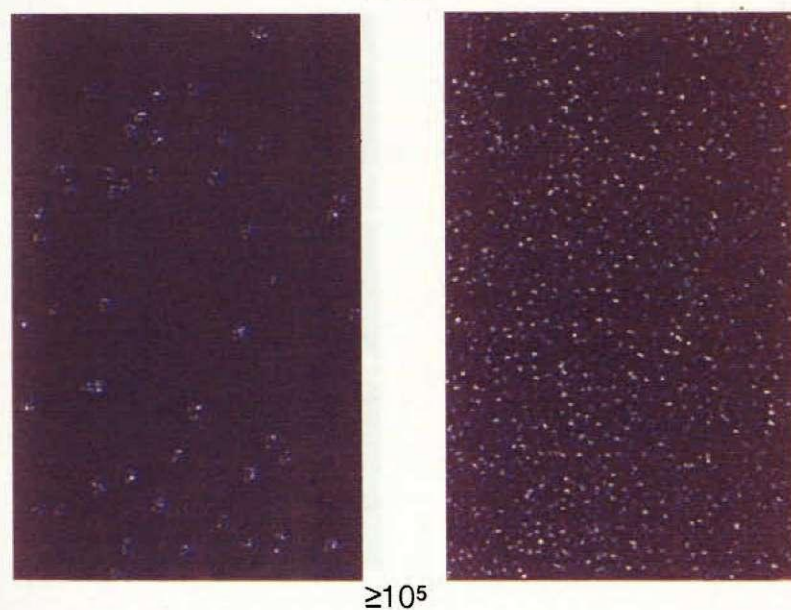


Fig. 2. Correlation of different microbiological profiles with DMF index

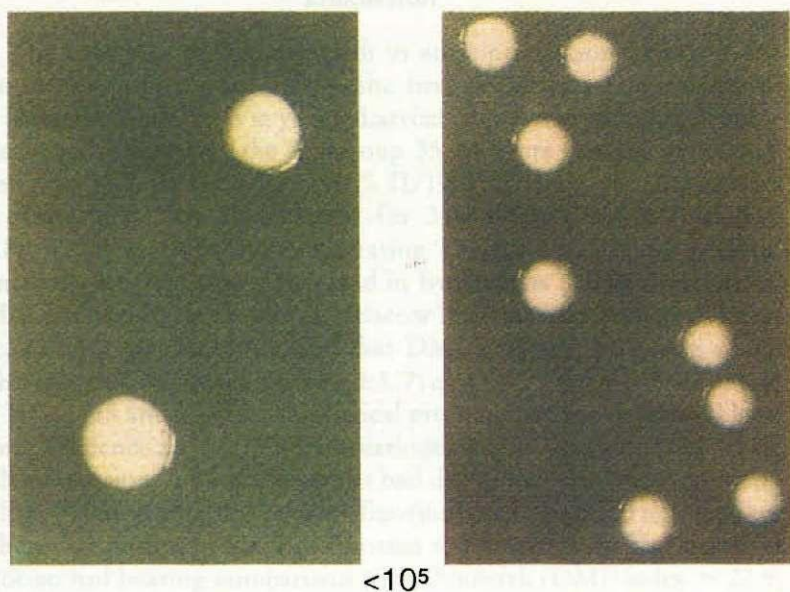


Fig. 3. Comparison of DMF index in different age groups

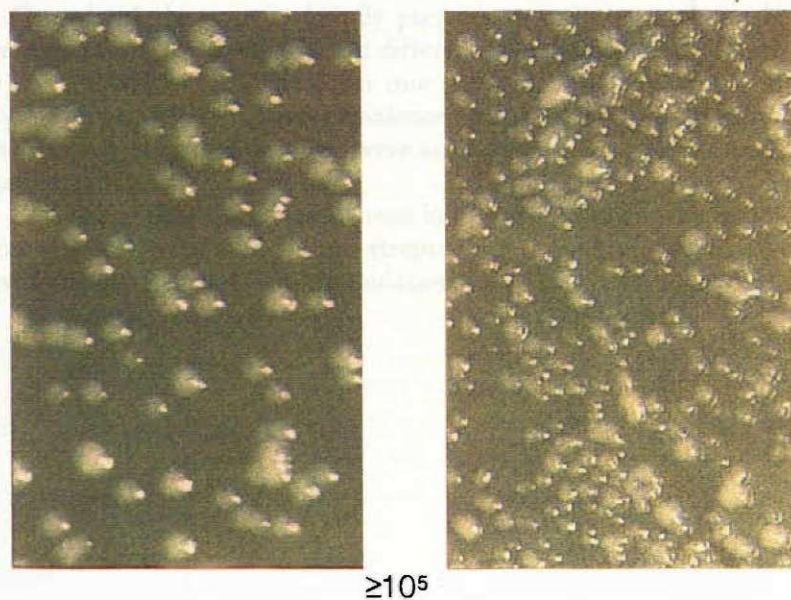


Fig. 4. Microbiological profiles in different age groups

Discussion

The data regarding oral health in adult population of Latvia has been very limited so far. This is the first attempt to analyse clinical and microbiological data in young Latvian adults. The recent epidemiological study in 1993 of the age group 35–44 years showed that DMF index was 18.2 (WHO/ORH/ICS II/1993/Urtane). Finding results are even more than DMF index for 35–44-Year-Olds in Lithuania (13.8, Kuzmina. WHO Collaborating Centre at Moscow Medical Stomatological Institute, 1992) and in Byelorussia (13.8, Belokurova. WHO Collaborating Centre at Moscow Medical Stomatological Institute, 1986). Our results showed that DMF index of the young adults in the age of 20–30 years was 14.3 ± 3.7 (mean \pm SD). Only 27% of had low levels MS and LB microbiological profiles. The study showed high caries experience and high levels of cariogenic micro-organisms in young adult population in Latvia. It shows bad dental hygiene habits in young adult population in Latvia because fluoride prophylaxis did not perform in these age groups in Latvia, Lithuania and Byelorussia. The situation is not so bad bearing comparison with Denmark (DMF index = 22.9, Christensen et al., 1996) and Norway (20.5, Country Profiles for Oral Health WHO/EURO, 1990).

Out of 155 the examined study participants only two individuals were caries-free (DMF=0) but had different microbiological profiles – one was MS^{low}/LB^{low} and the other one MS^{high}/LB^{high}. High levels of MS gave various levels of caries prevalence while high levels of LB either alone or in combination with MS were associated with high prevalence of caries.

Long-term, large-scale study need in future to find out the correlation of DMF index with mutans streptococci and salivary lactobacilli level in saliva in young adult population.

References

1. Christensen, Kjoller, Petersen, Vigild. (1996) Dental Health Status, demand for dental care, and use of oral health services among adults in Denmark 1994. *Danish Dental Journal*, **100**, 215–22.
2. Jensen, B., Bratthal, D. (1989) A new method for the estimation of mutans streptococci in human saliva. *J. Dent. Res.*, **68**, 468.
3. Jordan, H., Laraway, R., Snirch, T., Macmel, M. (1987) A simplified diagnostic system for cultural detection and enumeration of *Streptococcus mutans*. *J. Dent. Res.*, **66**, 57.
4. Keyes, P. H. (1961) Recent advances in dental caries research. Bacteriology. Bacteriological findings and biological implications. *Int. Dent. J.*, **12**, 443.
5. Kohler, B., Bjurnason, S., Care, R. et al. (1995) Mutans streptococci and dental caries prevalence in a group of Latvian preschool children. *Eur. J. Oral. Sci.*, **103**, 264–266.
6. Krasse, B. (1988) Biological factors as indicators of future caries. *Int. Dent. J.*, **38**, 219–25.
7. Larmas, M. (1985) Simple tests for caries susceptibility. *Int. Dental. J.*, **35**, 109–117.
8. Larmas, M. (1992) Saliva and dental caries: diagnostic tests for normal dental practice. *Int. Dent. J.*, **42**, 199–208.
9. Newbrun, E. (1978) *Cariology*. Baltimore, USA: The Williams&Wilkins Company, 436.
10. Nisengard, R., Newman, M. (1994) *Oral Microbiology and Immunology* Saunders Company, Philadelphia, 477.
11. Marcotte, H., Lavoie, M. C. (1998) Oral Microbial Ecology and the Role of Salivary Immunoglobulin A. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **62**, 71–109.
12. Russell, M. W. (1992) Immunization against dental caries. *Oral and Maxillofacial Surgery and Infections*, **2**; III, 72–80.
13. Roitt, I. M. and Lehner, T. (1980) *Immunology of Oral Diseases* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 378.
14. Slots, J., Taubman, J. (1992) *Contemporary Oral Microbiology and Immunology*, Mosby-Year Book, Chicago, 360.

Summary

New and qualitative methods of diagnostics are used in our days in up-to-date dental practice. Very popular are saliva diagnostic tests. They are high-speed and convenient for use and that's why these tests are used for epidemiological investigations.

By using patient's saliva can be put diagnosis on the caries activity level appointed with wrong diet (salivary lactobacilli), elevated level of cariogenic micro-organisms in saliva (mutans streptococci level in saliva) and saliva pH (pH is appointed by saliva buffer-system ability to neutralize acid). It is possible to detect the level of mutans streptococci and lactobacilli in saliva by using selective diagnostic medium for the culture of bacteria. Saliva samples were obtained from 155 young adults in Latvia. 53% of participators were in age 20–22 years. We obtained DMF index, mutans streptococci and lactobacilli level in saliva. Their average DMF index was 14.3 ± 3.7 (mean \pm SD). It shows bad dental hygiene habits in young adult population in Latvia because fluorine prophylaxis has not been applied sufficiently by this age group in Latvia. With the increase of the average age of the examined persons the DMF index on teeth, the level of mutans streptococci and lactobacilli in saliva increase and the risk of caries amplifies as well.

AR CILVĒKA IMŪNDEFICĪTA VĪRUSU (HIV) INFIKĒTO PERSONUVIEDOKLIS PAR HIV INFEKCIJAS DIAGNOSTIKASUN KONSULTĀCIJAS PROCESU LATVIJĀ

Melita Sauka*, Gro Terēze Lie**

*LU Medicīniskās pēcdiploma izglītības institūts

**Bergenā universitāte, Norvēģija

Objectives: The objective of this study was to retrospectively explore HIV-positive persons' experiences with HIV-testing, consultation and their support group network.

Design: A qualitative study using the grounded theory approach, purposeful sampling and semi-structured in-depth interviews.

Sample: 13 HIV-positive persons over 18 years were selected from all 63 HIV-positive-persons diagnosed in Latvia from 1987 to 1996.

Results: The interviewees had been tested either based on their own decision to go for HIV-testing, or as part of a STD screening or general health check-up, but without informed consent for HIV-testing. Regardless of how testing came about there had been no pre-test consultation. When returning for the test-results some of the interviewees had been offered to stay for a week in an infectious disease hospital in Riga for health check-ups and for consultation. The benefits of that were: a) feeling secure of medical care; b) getting time to accept the fact of the infection; c) avoiding loneliness; d) getting to know the medical staff; e) building trusting relationships with the medical staff; f) choosing whom to confide in among the medical staff; g) getting consultation about HIV transmission modes and risk-reduction strategies. Those who did not stay for a week in the hospital could not recall having benefited from post-test consultation.

Conclusions: It is necessary to improve testing services in Latvia to include pre- test consultation and to secure informed consent. The advantages of providing post-test consultation for a whole week it should be considered by respondents, as a helpful strategy for coping and coming to terms with the news of having life-threatening disease.

1 The submitted paper is in partial fulfillment of the requirements for the degree Master of Philosophy in Health Promotion, University of Bergen, 1998.

Ievads

Kopš 1987. gada, kad Latvijā tika uzsākta diagnostika uz HIV vīrusu infekciju, HIV diagnosticējošā pārbaude ir HIV profilakses stūrakmens, kam tikuši izlietoti vairums no profilaksei paredzētajiem valsts līdzekļiem.

Atbilstoši Pasaules veselības organizācijas (WHO, 1994, 1995) un Apvienotās Nācijas AIDS programmas (UNAIDS, 1996) rekomendācijām, iestādēs, kurās tiek veikta diagnosticējošā pārbaude uz HIV vīrusu infekciju, tai jābūt balstītai uz brīvprātības principu, un tā tiek veikta tikai pēc personas apzinātas piekrišanas saņemšanas, vienlaicīgi sniedzot konsultāciju personai par HIV vīrusu infekcijas dažādiem aspektiem.

Veicot diagnosticējošo pārbaudi, tiek sniegtas divas konsultācijas: pirmā tiek sniegta personai pirms asins parauga noņemšanas (tālāk tekstā – HIV pirmstesta konsultācija), bet otrā tiek sniegta, personai saņemot diagnosticējošās pārbaudes rezultātu (tālāk tekstā – HIV pēcstesta konsultācija).

HIV konsultāciju mērķi ir sekojoši: 1) ierobežot HIV vīrusu infekcijas izplatību; 2) palīdzēt indivīdam pārvarēt stresu un sadzīvot ar HIV infekciju (Green & McCreane, 1989; Lie & Biswalo 1994; WHO, 1994; WHO, 1995; UNAIDS, 1996), 3) pārliecināt par medicīnisko un citu pakalpojumu pieejamību un to izmantošanas nepieciešamību (Lie & Biswalo, 1994; Wolitski et al., 1997).

Ir divi veidi konsultācijas sniegšanā. Pirmais, kad konsultācija tiek definēta kā “process, kas palīdz indivīdam pieņemt un lietot informāciju, kas palīdz atrisināt problēmas” (galvenais konsultācijas procesā ir konsultācijas sniedzējs), un otrais kā “process, kas palīdz indivīdam pieņemt lēmumu un plānot, kā atrisināt savas problēmas” (galvenais konsultācijas procesā ir pakalpojuma saņēmējs) (Lie & Biswalo, 1994). HIV vīrusu infekcijas ierobežošanai otrais konsultācijas veids ir daudz piemērotāks un efektīvāks (Green, J. & McCreaner 1989, Lie & Biswalo, 1994).

Pētījuma mērķis bija retrospektīvi noskaidrot ar HIV inficēto personu viedokli par HIV diagnostiskās pārbaudes procesu Latvijā un analizēt viņu iegūto pieredzi pārbaudes laikā un pēc tās izdarīšanas. Dotais raksts atspoguļo daļu no pētījuma rezultātiem un mēģina rast atbildes uz šādiem jautājumiem: kā tika pieņemts lēmums pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju, un aptaujāto pieredze pašā pārbaudes un konsultācijas procesā.

Problēmas raksturojums

Laika posmā no 1987. līdz 1996. gada decembrim bija reģistrētas 63 ar HIV inficētas personas. No tām 17 personām bija diagnosticēts AIDS (iegūtais cilvēka imūndeficīta sindroms) jau klīniskā formā, un 4 personas bija mirušas. HIV izplatība 15–45 gadu vecuma grupā bija 4,69 uz 100 000 iedzīvotājiem un AIDS izplatība bija 1,26 uz 100 000 iedzīvotājiem. Inficēšanās iemesls galvenokārt bija seksuālā transmisija (98,4%) (AIDS profilakses centrs, 1997).

Metode

Veikts kvalitatīvs pētījums, izmantojot fenomenoloģisko pētījuma metodi (Strauss & Corbin, 1990), intervējamo personu atlasei lietojot mērķtiecīgo izlasi (Patton, 1990).

Informācija par ar HIV inficētām personām pieejama tikai viņu ārstējošam ārstam, tādēļ tika izmantots "vidutājs" starp pētījuma veicēju un intervējamo personu (Bogdan & Taylor, 1975), šajā gadījumā ārstējošais ārsts Valsts Infektoloģijas centrā. Pētījumā piedalījās un tika intervētas tikai tās personas, kuras piekrita tikt ar intervētāju un vēlējās dalīties savā pieredzē. Intervijas veica viena persona (pētījuma veicējs) 1997. gada vasarā. Visa informācija, kas varētu identificēt kādu no intervētām personām, pētījumā netika iekļauta, interviju ieraksti un intervētāja piezīmes pēc pētījuma tika iznīcinātas.

Interviju veikšanai tika izmantota daļēji strukturētās intervijas metode, nosacīti izmantojot tos jautājumus, kas ir jāpārrunā ar personu, veicot diagnostisko pārbaudi uz HIV vīrusu infekciju atbilstoši PVC izstrādātajām vadlīnijām (WHO 1994, 1995). Intervijā, kas ilga no stundas līdz pusotrai stundai ar katru personu, tika jautāts, kā ticis pieņemts lēmums pārbaudīties, kāds bijis HIV diagnostiskās pārbaudes process, kādas bijušas intervēto izjūtas un pārdzīvojumi, uzzinot savu pārbaudes rezultātu, un kādi bija šo personu tālākie lēmumi.

Audioieraksti tika veikti tikai ar intervējamo personu piekrišanu. 4 no 13 intervētajām personām atteicās no audioieraksta, baidoties par anonimitātes saglabāšanu. Deviņi dalībnieki interviju sniedza latviski. 4 personas izvēlējās runāt krievu valodā. Visa audioierakstos esošā informācija tika precīzi pārrakstīta, intervijas bez audioierakstiem tika rakstītas drīz pēc intervijas, izmantojot piezīmes.

Dati tika analizēti pēc to satura (Strauss & Corbin, 1990), galveno uzmanību pievēršot ar HIV inficēto personu pieredzei, pārbaudoties uz HIV vīrusu infekciju: kādēļ tika izlemts pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju, kāds bija pats pārbaudes process, kā intervētām personām tika paziņoti pārbaudes rezultāti u. c. Viss interviju teksts tika sadalīts pa tēmām, katra tēma tālāk analizēta, veidojot apakštēmu sarakstu. Piemēram, analizējot jautājumu “Kā jūs izlēmāt pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju”, tēma “lēmuma izdarīšana” tika sadalīta divās apakštēmās: (1) lēmumu izdara paši un (2) lēmumu izdara cita persona. Apakštēma tālāk tika analizēta atbilstoši saturam, piemēram, “lēmumu izdara cita persona” – tika sadalīts vēl sīkāk – (1) lēmumu izdara ārsts, pārbaudot uz STS (seksuāli transmisīvām slimībām), (2) lēmumu izdara ārsts, veicot veselības pārbaudi, (3) lēmumu izdara ārsts, zinot par personas iespējamo inficēšanos ar HIV, (4) lēmumu izdara cita persona, nojaušot vai zinot par inficēšanās iespējamību.

Analizējot katru apakštēmu, tika meklēts kopīgais un atšķirīgais, veidoti kodi datu pilnīgākai apstrādei un “ideju piezīmes” datu papildu analīzei (Strauss & Corbin, 1990).

Pētījuma pamatā ir 13 intervijas ar HIV inficētām personām, kuras gadu un vairāk zināja par savu inficēšanos (vidēji – 2,5 gadi), un bija vecākas par 18 gadiem. Atbilstoši intervēto personu informācijai, 12 no viņām bija inficējušās seksuālā ceļā un viena – lietojot netīru šļirci narkotiku intravenozai ievadīšanai. Divi no intervētiem atzina, ka ir heteroseksuāli orientēti, pārējie sevi pieskaitīja pie homo/biseksuālās orientācijas pārstāvjiem. No visām intervētajām personām tikai viena bija sieviete.

Rezultāti

Lēmuma pieņemšana pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju

Kad un kāpēc, kur un kurā vietā pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju ir pirmais lēmums, ko pieņem persona, lai pārbaudītos. Analizējot intervēto personu atbildes, lēmumu pieņemušas vai nu pašas personas vai ārsts, izdarot analīzes vispārīgās veselības vai STS pārbaudes laikā.

Lēmumu personas pieņem brīvprātīgi

Sešas no 13 intervētām personām (46%) pašas izlēmušas pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju. Iemeslus šādam lēmumam var sadalīt trijās kategorijās: (1) pārlicība, ka bijusi tieša intīma saskare ar HIV inficētu personu un bijusi iespēja inficēties ar HIV; (2) vēlēšanās atbrīvoties no psiholoģiskā stresa, domājot par iespējamo inficēšanos; (3) atbrīvoties no neziņas, kad kāds ieteicis pārbaudīties.

Pārlicība, ka bijusi tieša saskare ar HIV inficētu personu un bijusi iespēja inficēties ar HIV, ir balstīta uz apsvērumiem par savu uzvedību, zinot, ka dzimumpartneris ir inficējies ar HIV. Ar risku saistīta uzvedība pati par sevi, bez kāda noteikta pamudinoša apstākļa, netika minēta kā motīvs pārbaudīties. Divas personas šo lēmumu pieņēmušas, vērojot TV pārraidi, kurā piedalījās ar HIV inficētas personas. Piemēram, viena teica:

“Tas bija gadījuma pēc. Es ieraudzīju TV pārraidē savu paziņu. Redzēju viņu tikai no mugurpuses, bet es atpazīnu viņa balsi. Man radās aizdomas, ka viņš ir mans paziņa un ir inficējies ar HIV. Es sāku par to domāt. Tad izlēmu iet uz Infektoloģijas centru pārbaudīties.”

Lēmumu var pieņemt, lai nomierinātos un atbrīvotos no psiholoģiskā stresa, ko rada domas par iespējamo inficēšanos. Viena persona pieņēma lēmumu, apzinoties, ka personiskā uzvedība ir saistīta ar inficēšanās risku. Lēmums tika izdarīts, saņemot tam tādu kā pamudinājumu, un šis pamudinājums bija raksta izlasīšana avīzē (intervija ar HIV inficētu personu). Tādējādi riska esamība tika novērtēta pēc papildu pamudinājuma saņemšanas. Persona teica:

“Man bija vairāki seksuāli kontakti. Izlasīju anonīmu interviju avīzē ar HIV inficētu personu. Iekšējā balss sāka urdīt mani, it kā atkal vajadzētu pārbaudīties. Vienreiz jau tiku pārbaudīts pēc ārsta rīkojuma. Otrreiz jau bija to izdarīt vieglāk. Es aizgāju.”

Divām personām pārbaudīties ieteikusi cita persona, dzimuma partneris vai ārsts, kas zināja par iespējamo inficēšanās risku.

“Man bija dzimuma partneris un mums bija dzimumsakari. Partneris teica pēc tam, lai es aizeju pārbaudīties, jo viņš esot inficējies ar HIV. Pēc tam neesam satikušies. Pēc laika es arī aizgāju. Man bija abi, sifiliss un HIV infekcija. Abi.”

Ārsts izlemj par pārbaudes izdarīšanu

Biezāk lēmumu par pārbaudes nepieciešamību izdara ārsts. Trīs intervētās personas pārbaudītas uz HIV infekciju, viņām nododot asinis pārbaudei uz STS, un četri pārbaudīti, nododot cita veida analīzes. Visās šajās situācijās lēmumu par pārbaudes izdarīšanu pieņēmis ārsts, nesaņemot tās izdarīšanai pacienta apzinātu piekrišanu. Personas tikušas vai nu tikai informētas par pārbaudes izdarīšanas faktu, vai pārbaude izdarīta, pacientam to vispār nezinot. Viena persona teica:

“Es aizgāju pārbaudīt savu veselību. ... Visas analīzes. Viņi paņēma asinis arī uz HIV. Es tam pat nepievērsu uzmanību. Paņēma asinis un viss. ...Nebija nekādas sarunas par HIV vai pārbaudes izdarīšanu. Patiešām, es atceros.”

Iemesli, kādēļ atsakās no brīvprātīgas pārbaudes

Pārbaudei uz HIV vajadzētu būt brīvprātīgai. Intervētās personas, kuru vietā lēmumu par pārbaudi bija izdarījis ārsts, sarunā minēja iespējamus iemeslus, kādēļ nebūtu pašas izlēmušas pārbaudīties brīvprātīgi uz HIV vīrusu infekciju. Kā iemesli tika minēti: (1) raizes par konfidencialitātes neievērošanu, (2) bailes no nepatīkamas pārbaudes procedūrās, kad izprašā par dzimumpartneriem un seksuālo orientāciju, (3) inficēšanās riska neapzināšanās. Tieši pēdējais iemesls un doma, ka “Tas nevar notikt ar mani”, ir bieži sastopams pieņēmums ar HIV inficēto personu vidū, bet īpaši to uzsvēra pieci intervētie. Viens no viņiem teica:

“Pirms tam (pirms pārbaudes) es izslēdzu jebkādu iespēju, ka varētu būt inficējies. Patiesībā, esmu runājis ar daudziem pazīstamiem HIV inficētajiem un esmu atklājis, ka katrs tā domā. Jebkurš var inficēties, tikai ne es. Tādēļ, ka man nebija tāda dzīve, nu, ziniet, ka varētu kaut ko dabūt. Man nebija gadījuma partneru. Es nevažājos apkārt, kā teikt, pa grāvjiem. Es nekad nedomāju, ka tas varētu būt es. Taisni pretēji, es biju ļoti pārliecināts, ka tas nevar notikt ar mani, tas nevaru būt es. Tas man bija šoks.”

Divas intervētās personas minēja, ka nav gribējušas pārbaudīties un uzzināt savu diagnozi, zinot, ka viņām bijusi iespējama saskare ar HIV inficētu personu. Ārsts, kurš zināja, ka viņas varētu būt pakļauti riskam, pierunāja aiziet pārbaudīties. Viena no viņām teica:

“Es negribēju pārbaudīties. Tas nebija mans nolūks. Jā, es vazājos tur apkārt ..., man bija kontakti ar dažām varbūt pat inficētām personām... Nu, vismaz ar vīriešiem... Bija kampaņa AIDS dienas ietvaros. Varēja nodot asinis pārbaudei uz HIV. Ārsts teica, lai nododu. Teica, ka ļaudis nenāk pārbaudīties, neviena nav, lai vismaz es nododu... tas tika teikts kā joks vai kā pierunāšana. Ka man beidzot esot laiks nodot savas asinis.”

Vairāki intervētie uzsvēra, ka ļoti uztraucas par rezultātu konfidencialitātes saglabāšanu. Šāda veida raizes tika saistītas ar faktu, ka pārbaudes laikā tiek veikta izprašņāšana par viņu dzimumpartneriem un seksuālo orientāciju. Tas tika saistīts kopā ar iegūto pieredzi PSRS laikā, kad, veicot pārbaudi uz STS, notikusi partneru atklāšana un veikta obligāta to pārbaude. Viens teica:

“Daudzi baidās aiziet pārbaudīties. Vide, draugi, kuri par to var uzzināt, neskaidrība, kam būs zināmi testa rezultāti, iztaujāšana, ko ārsti veic. Iespējamā partneru meklēšana. Un tad beigās tā arī neaiziet pārbaudīties. Tam taču vajadzētu strādāt citādi, lai iedrošinātu pārbaudīties. AIDS centrs dod datus, ka 70 cilvēki Latvijā inficējušies. To inficēto ir daudz vairāk. Kādēļ nedarīt tā, lai nebaidītos pārbaudīties?”

Motivācija atgriezties pēc pārbaudes rezultātiem

Personas, kuras pašas bija izlēmušas pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju, bija motivētas arī atgriezties pēc pārbaudes rezultātiem. Galvenais iemesls uzzināt savu analīžu rezultātus bija vēlme pārliecināties par iespējamo inficēšanos, lai tādējādi tālāk varētu uzlabotu savu veselības stāvokli. Citi intervētie atgriezās pēc analīžu rezultātiem, jo to stingri bija noteicis ārsts, un viņi sekoja ārsta ieteiktai pārbaudes shēmai bez īpašas motivācijas uzzināt savus rezultātus.

Spēcīgākais faktors, kas ietekmē lēmumu atgriezties pēc pārbaudes rezultātiem, ir vēlēšanās pārliecināties pār inficēšanās iespējamību un tādējādi uzlabot savu veselības stāvokli (piecas personas no sešām, kuras pārbaudījās brīvprātīgi). Visas intervētās personas, kurām bija augstākā izglītība, atgriezās pēc analīžu rezultātiem cerībā, ka tālāk varēs kontrolēt un sekot savam veselības stāvoklim, to uzlabojot. Viens no viņiem teica:

“Dzīvot neziņā, nu nē. Nē. Ļaut, lai viss iet savu gaitu, nu nē. Tas nav priekš manis. Citiem tā patīk. . . . bet, ja es padomāju, ka varēju dzīvot inficējies un par to nezināt – nē, es tā nedomāju. Es tagad zinu par savu inficēšanos, es zinu, kas ar mani notiek, es varu to tagad visu kontrolēt. Neēst šo vai nedarīt to. Ja es to nezinātu un dzīvotu tāpat kā iepriekš, kā pagādās. Nedomāju, ka tas būtu labāk, priekš manis, nē.”

Intervētām personām, kurām bija 9. klašu izglītība vai mazāk, galvenā persona, kas ietekmē lēmumu atgriezties pēc analīžu rezultātiem, bija tieši ārsts. Ārsts noteica pārbaudes kārtību un tā tika izpildīta. Viens to izskaidroja:

“Nē. Es te nodevu asinis. Varbūt ir labāk zināt, es nezinu. Ārsts teica, ka noteikti jānāk pēc testa rezultātiem, un es nācu.”

Vai:

“Ārsts strikti noteica man atnākt pēc testa rezultātiem. Es arī nācu.”

Vairumam inficēto personu svarīgi uzzināt analīžu rezultātus tieši tad, kad pirmais rezultāts ir neskaidrs. Daudzos gadījumos, kad analīze netika veikta Valsts Infektoloģijas centrā, ārsts nedeva skaidru atbildi par inficēšanos ar HIV. Tādējādi personas atkārtoti devās pārbaudīties uz Valsts Infektoloģijas centru. Viens no viņiem stāstīja:

“Ārsts teica, ka rezultāts nav skaidrs. Ka nepieciešams analīzi atkārtot, ka tā ir normāla situācija, ka nepieciešams analīzi atkārtoti veikt Infektoloģijas centrā. . . . Es to darīju. Man radās aizdomas par inficēšanos un es gribēju tikt skaidrībā. Darīt kaut ko lietas labā.”

Analīžu rezultātu paziņošana

No visās 13 intervētām personām praktiski tikai Valsts Infektoloģijas centrā ārsts bija sniedzis skaidru atbildi par analīžu rezultātiem. Visās citās medicīnas iestādēs, kurās intervētām personām bija izdarīta pārbaude uz HIV, ārsts bija sniedzis neskaidru atbildi, iesakot atkārtoti pārbaudīties Valsts Infektoloģijas centrā. Visās šajās situācijās intervētie pacienti saņēma atbildi, ka kaut kas ir neskaidrs ar analīžu rezultātiem vai pašu pārbaudes procedūru. No septiņām intervētām personām, kuras pirmo reizi pārbaudījās citās medicīnas iestādēs, sešas saņēma “neskaidru” rezultātu. Personām ticis paskaidrots, ka kaut kas noticis

ar analīzi (kļūda analīzes izdarīšanas procedūrā), vai nepieciešams sekot kārtībai, ka analīzes jāatkārto vai jāmeklē konsultācija pie labākiem speciālistiem Valsts Infektoloģijas centrā. Piemēram, viena persona teica:

“Laboratorijas ārsts man pateica rezultātu (P. Stradiņa slimnīca). Teica, ka kaut kas noticis ar tūbiņu, kurā bijušas asinis. Viņš teica, ka nepieciešams atkārtot analīzes Infektoloģijas centrā. Ka es varot būt inficējies ar HIV, bet to man pateiks Infektoloģijas centrā”.

Pacienta reakcija, saņemot analīžu rezultātu

Intervētās personas retrospektīvi aprakstīja savu pirmo reakciju, saņemot pozitīvu pārbaudes rezultātu uz HIV vīrusu infekciju. Tā tika raksturota kā “šoks” (piecas personas), “samierināšanās” (piecas personas), depresija (viena persona), vai arī persona nespēja atsaukt atmiņā pārbaudes rezultātu paziņošanas brīdi (divas personas). Ja pirmā reakcija tika raksturota kā “šoks”, tas tika atkārtots vairākas reizes intervijas laikā, piemēram:

“Tas bija briesmīgs šoks (pauze). Priekš manis tas bija šoks... Man vajadzēja pieņemt faktu, kas esmu inficējies. Man vajadzēja kaut kā tam tikt pāri. Vīruss jau bija te, tur neko vairs nevarēja darīt, ne izbēgt. Man tas bija šoks.”

Vai:

“Tas bija šoks mums abiem (ar sievu). Drausmīgs šoks.”

Periods pēc analīžu rezultātu saņemšanas

Kā stāstīja ar HIV inficētas personas, tikai Valsts Infektoloģijas centrā AIDS nodaļā viņiem tika sniegta precīza pozitīva atbilde par inficēšanos ar HIV un, atgriežoties pēc analīžu rezultātu, dažiem no viņiem tika piedāvāts palikt nedēļu stacionārā pārbaudīt savu veselības stāvokli. No visām 13 intervētām personām 5 personas pēc pozitīva rezultāta uzzināšanas pavadīja nedēļu stacionārā. Visas šīs piecas personas teica, ka pirmā reakcija pēc pozitīva rezultāta uzzināšanas ir bijis “šoks”.

Uzturēšanos stacionārā pēc pozitīva rezultāta saņemšanas ar HIV inficētās personas raksturoja kā ļoti labu ārstu ieteiktu stratēģiju, kas deva (1) iespēju pārliecināties par sniegtās medicīniskās palīdzības labo kvalitāti; (2) laiku aprast ar inficēšanās faktu; (3) iespēju nejusties izolētam tieši stresa periodā; (4) iespēju iepazīt medicīnisko personālu, lai vēlāk atgrieztos uz tālākām konsultācijām; (5) iespēju veidot labas attiecības ar ārstējošo ārstu; (6) iespēju saņemt kvalitatīvu HIV konsultāciju.

Iespēja justies drošam par sniegtās medicīniskās palīdzības kvalitāti

Kā iemeslu palikšanai slimnīcā intervētie minēja ārsta ieteikumu pārbaudīt viņu veselības stāvokli. Palikšana stacionārā bija personu brīva izvēle. Uz jautājumu "Vai jūs runājat ar ārstu, kad jums paziņoja analīžu rezultātu", piemēram, viens atbildēja:

"Vai jums bija kāda diskusija ar ārstu, kad viņš paziņoja testa rezultātu? Tikai viens, ārsts piedāvāja palikt nedēļu slimnīcā un pārbaudīt veselību."

Cits teica:

"Viņi paņēma atkal asinis (Infektoloģijas centrs)... Ārsts (ārsta vārds) teica, ka labāk būs, ja tūlīt palikšu slimnīcā pārbaudīt savu veselību. Viņš teica, ka pēc tam man regulāri jānāk uz veselības pārbaudēm."

Valsts Infektoloģijas centrā veiktā medicīniskā pārbaude un medicīniskās aprūpes augstā kvalitāte, kura ir bez maksas, pēc intervēto vārdiem, deva viņiem drošības sajūtu, tādu kā pamatu nākotnei, ka viņi nav atstāti vieni ar savu slimību. Tieši aprūpes kvalitāte un ārstu iecītīgā attieksme bijusi par iemeslu, kas ļāvusi samierināties ar inficēšanas faktu un pārvarēt pirmo stresu. Sarunās tika vairākkārt atgādināts, ka stresa pārvarēšanu ļoti ietekmē tieši faktors, ka tiek nodrošināta bezmaksas medicīniskā aprūpe. Piemēram, viens teica:

"Šeit uz vietas bija mediķi. Es jutos, ka neesmu viens ar savu infekciju, ka man būs iespēja saņemt medicīnisko palīdzību. Tas ir ļoti svarīgi. Es jutos drošs šai jomā... Es sāku domāt par šo infekciju jau ar nedaudz vēsāku galvu".

Iespēja nejusties izolētam

Būt kopā ar cilvēkiem pēc HIV pozitīva rezultāta saņemšanas tika minēts kā ļoti svarīgs faktors, kas ļāvis aprast un pieņemt par patiesību inficēšanās faktu kā tādu. Katrs, kurš pavadīja nedēļu stacionārā, uzsvēra šo iespēju kā vienu no galvenajiem nosacījumiem, kas ļāvis pārvarēt šoku un lēnām nomierināties. Piemēram, viens izskaidroja:

“Man bija iespēja šajā periodā kontaktēties ar citiem. Es nebiju viens. Es jutos daudz labāk. Tas bija daudz kas vairāk nekā labāk. Ja es šajā laikā būtu palicis viens, mētājies apkārt, es nezinu, kas būtu noticis... Tūlīt pēc tā šoka palikt vienam, tas nūdien nebūtu bijis labi, es nezinu, kas būtu varējis notikt. Kaut kas slikt, kaut kas ļoti negaidīts. Es nebiju spējīgs sevi tad savākt.”

Pieņemt par faktu pašu inficēšanos nav nemaz viegli. Pavadot nedēļu slimnīcā, tiek iegūts laiks, kad var pārdomāt visu, un tūlīt, stresa situācijā, nav jādodas mājās un darbā. Tieši slimnīcā pavadītā nedēļa tika raksturota kā nomierināšanās periods, veids, kā tikt galā ar pārmērīgo stresu. Piemēram, viens teica:

“Tad es sāku pārdomāt un pieņemt par faktu to, ka esmu inficējies. Pārdomāt ar vēsu galvu. Man bija vesela nedēļa laiks to pārdomāt un nomierināties.”

Iespēja iepazīt medicīnisko personālu

Saskare ar medicīnisko personālu, īpaši pirmā ārsta saskare ar HIV inficēto personu tika raksturota kā ļoti nozīmīga. Medicīniskā personāla attieksme, uzvedība, runas veids un stils tika novērtēts ka ļoti nozīmīgs faktors stresa pārvarēšanas procesā, īpaši tūlīt pēc pozitīva rezultāta saņemšanas. Slimnīcā nedēļas laikā pacienti iepazīna vairākus speciālistus, vairāki no viņiem nāca pie pacientiem pārrunāt ar HIV infekciju saistītos jautājumus. Saprātne, ka ārstam nav nosodoša attieksme pret HIV inficētām personām, palīdzēja pieņemt lēmumu par turpmāko dzīves stilu un atgriezties slimnīcā gan uz konsultācijām, gan medicīniskām pārbaudēm. Piemēram:

“Pati svarīgākā lieta bija tā, ka bija atbalsts no slimnīcas... Vairāki ārsti nāca ar mums parunāties. Man bija tāda kā barjera tajā laikā, es nevarēju, nespēju runāt ar viņiem. Es tad biju slimnīcā. Protams, man bija šoks, es tiešām biju šokā. Patiesībā ārsti man palīdzēja tam tikt pāri.”

Uz uzticību balstītas attiecības ārsta un pacienta starpā ir pamats labas un kvalitatīvas konsultācijas nodrošināšanai no ārsta puses. Intervētās personas atzina, ka tieši slimnīcā pavadītās nedēļas laikā veidojās uzticība ārstam, vēlēšanās atgriezties vēlāk, vēlēšanās uzticēties un jautāt pēc padoma. Piemēram, viens teica:

"Ārsts man teica, lai paliekot slimnīcā, ka kolēģi būšot iejūtīgi. Un bija. Pat ļoti. Tas deva man drosmi viņiem uzticēties. Ka arī uz priekšu es varēšu viņiem uzticēties. Tādēļ es nāku regulāri uz pārbaudēm."

Uzticēšanās iespējas starp ārstu un pacientu bija ļoti nozīmīgs jautājums visām intervētām personām. Slimnīcā, sarunājoties ar vairākiem ārstiem, pacientiem bija iespēja izvēlēties, pie kura speciālista viņi atgriezīsies uz konsultācijām. Tieši slimnīcā pavadītajā laikā veidojusies uzticība medicīnas personālam, vēlēšanās atgriezties slimnīcā pie ārstiem vēlāk pēc padoma un medicīniskās palīdzības. Piemēram, viens pacients teica:

"Tas bija vairāk kā labi, ka inficētiem bija iespējas runāt ar vairākiem ārstiem šīs nedēļas laikā, runāt vairāk nekā ar vienu speciālistu... Vairākiem ārstiem jārunā ar HIV inficēto, lai viņš var izvēlēties savu uzticības personu, ar ko runāt. Ne ar visiem runās. Un tad tieši inficētais izlemj, atgriezties vēlāk te vai ne."

Labas saskarsmes un attiecību veidošanās, kas balstītas uz savstarpēju sapratni, tiek uzsvērtas Pasaules veselības organizācijas vadlīnijās kā noteicošais faktors sekmīgas HIV konsultācijas nodrošināšanai un pamats tālākai HIV infekcijas ierobežošanai iedzīvotāju vidū.

Konsultācijas saņemšana par HIV inficēšanās riska samazināšanas iespējām

Neviens no intervētajiem nevarēja atcerēties, ka viņiem jebkad tikusi sniegta HIV pirmstesta konsultācija, pat tie, kuri paši izlēma pārbaudīties, apgalvoja, ka nebija sagatavoti HIV pozitīva rezultāta saņemšanai. Tikai tie, kuri pavadīja nedēļu stacionārā Valsts Infektoloģijas centrā, teica, ka saņēmuši HIV pēctesta konsultāciju par atkārtotas inficēšanās un citu inficēšanas riska samazināšanas iespējām. Formas un satura ziņā slimnīcā sniegtā HIV pēctesta konsultācija ietvēra gan pirmstesta, gan pēctesta obligāto konsultāciju. Intervētie šai laikā saņēmuši arī atbildes uz viņiem interesējošiem jautājumiem. Viens stāstīja:

“Es paliku nedēļu slimnīcā... Viņi (ārsti) tad sāka ar mani runāties. Runāties par to, kā var un kā nevar inficēties. Jā, tad mums bija šāda veida sarunas. Pie tam, ne tādas didaktiskas, bet cilvēcīgas. Tas laikam pat bija tas, kas mani it kā nomierināja. Tādas vienkāršas sarunas, kā sadzīvot ar šo infekciju tālāk un neinficēt citus.”

Intervētās personas, kuras nepavadīja nedēļu slimnīcā, nevarēja atsaukt atmiņā jebkādu sarunu ar ārstu par HIV izplatīšanās veidiem un inficēšanās riska samazināšanas iespējām. Ja HIV konsultācija, saņemot pozitīvu rezultātu, viņiem tikusi nodrošināta, tad, acīmredzot, stresa dēļ viņi no tās nekādu labumu nav guvuši. Piemēram, viens teica:

“Ārsts man pateica rezultātu. Es neatceros nekādu sarunu ar viņu. Es tikai pajautāju, cik man atlicis dzīvot. Cik gadus apmēram, pirms es miršu.”

Cits, piemēram, teica:

“Es biju emocionāli ļoti satraukts, kad viņi pateica par rezultātiem... Es domāju tikai, ka cilvēki tomēr vēl kādus 10–15 gadus pēc tam vēl dzīvo. Es jau īsti nezinu, cik, bet ka daži gadi man vēl tomēr ir.”

Psiholoģiskā atbalsta nodrošināšana

Psihologs bija viens no speciālistiem, kurš stacionārā apmeklēja ar HIV inficētās personas. Iespēja vienkārši parunāt ar viņu tika novērtēta ļoti pozitīvi. Pie tam, tikai tās personas, kuras palika nedēļu slimnīcā, bija saņēmušas psihologa konsultāciju. Piemēram, viens teica:

“Es paliku slimnīcā uz veselu nedēļu. Viņš (psihologs) mani apmeklēja. Es pats jautāju pēc tādas iespējas. Mēs parunājāmies. Viņš teica, ka es esot pietiekoši stipra persona un man viņš nav vajadzīgs. Tā nebija taisnība. Es jutos daudz mierīgāks un drošāks pēc sarunas ar viņu. Tas man tiešām palīdzēja. Pēc tam gan es vairs viņu neesmu satīcis.”

Diskusija

Pārbaudes izdarīšana ar personas apzinātu piekrišanu

Pēc veiktā pētījuma rezultātiem pusei no aptaujātajiem (54%) tika izdarīta diagnostiskā pārbaude uz HIV, veicot pārbaudi uz STS (seksuāli transmisīvās slimības) vai citām analīzēm bez personas apzinātas piekrišanas un bez HIV pirmstesta konsultācijas sniegšanas. Pat tie, kas pārbaudīties nolēma paši, nebija sagatavoti HIV pozitīva rezultāta saņemšanai.

Atbilstoši PVO rekomendācijām (WHO, 1995) brīvprātīgas pārbaudes izdarīšana ir obligāts HIV diagnostiskās pārbaudes nosacījums, kas tiek veikta pēc personas apzinātas piekrišanas. Atbilstoši UNAIDS rekomendācijām (1996, 2. lpp.) "HIV pārbaudes izdarīšana bez personas apzinātas piekrišanas jebkāda iemesla dēļ ir cilvēktiesību un ētikas principu pārkāpums".

Atbilstoši veiktajam pētījumam ASV (Henry, et al., 1991) 124 infekcijas slimību slimnīcās personas apzināta piekrišana bija tikusi saņemta 70,1 % gadījumos, bet rakstiski tas ticis noformēts tikai 25,7%. Minesotas 133 ambulatorās aprūpes iestādēs pārbaudes uz HIV ar pacienta apzinātu piekrišanu izdarītas 35,5 % un rakstiski tas noformēts 25 % gadījumu. Tādējādi HIV pārbaudes izdarīšana ar pacienta apzinātu piekrišanu ir HIV pārbaudes vājšais punkts, kam nepieciešams pievērst uzmanību.

Lēmums par HIV pārbaudes izdarīšanu

Dotais pētījums parādīja, ka indivīds pieņem lēmumu brīvprātīgi pārbaudīties uz HIV vīrusu infekciju tikai tad, ja viņam ir pamatotas aizdomas par inficēšanās iespējamību. Tas sakrīt ar Forda (Ford, 1996) pētījumu, ka jābūt kādam pamudinājumam, lai dotos brīvprātīgi pārbaudīties.

Literatūrā (Berdsell & Coyle, 1996) tiek minēti 4 iemesli, kādēļ indivīdi izlemj pārbaudīties uz HIV infekciju: (1) pārlicība, ka bijusi iespējama inficēšanās ar HIV; (2) stresa samazināšana, domājot par iespējamo inficēšanos; (3) pārbaudīšanās, domājot par savu veselības stāvokli un nākotnes perspektīvām; (4) kāds ieteicis pārbaudīties. Veiktais pētījums atklāj, ka Latvijā tieši pirmajam faktoram ir noteicošā loma lēmuma pieņemšanā par pārbaudes izdarīšanu.

HIV pirms un pēctesta konsultācija

Veiktā pētījuma rezultāti liek secināt, ka HIV pirmstesta konsultācija pārsvarā Latvijā nav sniegta, kas ir pretrunā ar Pasaules veselības organizācijas (WHO, 1990; 1994; 1995) un Apvienotās nācijas AIDS programmas (UNAIDS, 1996) rekomendācijām.

Pēc veiktā pētījuma datiem, kas balstīti uz HIV inficēto personu retrospektīvu savas pieredzes izklāstu, HIV inficēšanās fakta uzzināšana rada pacientiem spēcīgu emocionālu traumu, ko 38% intervētie apzīmēja kā "šoku". Visām šīm personām pēc rezultātu uzzināšanas tika piedāvāts un viņas pavadīja nedēļu stacionārā Valsts Infektoloģijas centrā. 15% no aptaujātajiem nebija spējīgi atcerēties rezultātu paziņošanu, kas arī var būt sava veida šoka stāvoklis. Atbilstoši Lie pētījumam (Lie, 1996), šoka reakcija pie HIV pirmstesta konsultācijas kvalitatīvas nodrošināšanas ir tikai 4% gadījumu.

Kvalitatīva HIV pēctesta konsultācija, reizē ietverot HIV pirmstesta konsultāciju, tika nodrošināta tikai tiem pacientiem, kuri pavadīja nedēļu stacionārā. Jāatceras, ka HIV infekciju tālāk var izplatīt tikai ar HIV inficētas personas, tādēļ viņu konsultācijai, izglītošanai un stresa mazināšanai, kas savukārt nodrošina HIV infekcijas ierobežošanu valstī, ir ļoti svarīga nozīme. Personas, kuras nebija pavadījušas nedēļu slūmnīcā, nebija spējīgas atcerēties jebkādu konsultāciju vai diskusiju ar ārstu. Tas liecina, ka pat tie, kuri nolēma pārbaudīties brīvprātīgi, nebija sagatavoti pozitīvas atbildes saņemšanai un nebija sagatavoti pēctesta konsultācijai, ja tāda arī tika sniegta.

Daudzās valstīs un pamatā visās Eiropas valstīs HIV pirms – un pēctesta konsultācija ir HIV diagnosticējošās pārbaudes obligāta sastāvdaļa un viens no galvenajiem HIV profilakses elementiem (Davies, et al., 1993; Otten, et al., 1993; Fry & Fernandenz, 1994; Kelen, et al., 1995; Rowan, et al., 1996; Kalichman, et al., 1997; Sikkema and Bissert, 1997; Wolitski, et al., 1997). Literatūrā nav strikti dokumentēts, ka HIV konsultācija viena pati nodrošinātu ilgstošas uzvedības maiņu (Higgins et al., 1991; Wolitski, et al., 1997), bet, sniedzot konsultāciju, tiek strādāts individuāli ar katru pacientu, kuram ir vai pastāv risks inficēties vai inficēt citu, tā ir vistiešākā iespēja profilakses nolūkā strādāt ar mērķa auditoriju, kuri infekciju var nodot tālāk (Green & McCreaner, 1989; Fry & Fernandenz, 1994; WHO, 1995a; WHO, 1995b). Veiktais pētījums parāda, ka HIV profilakses iespējas Latvijā netiek pilnvērtīgi nodrošinātas tieši nekvalitatīvas vai nepietiekošas HIV konsultācijas dēļ.

Ja salīdzina HIV konsultāciju un tajā pārrunātos jautājumus, kas sniegta nedēļas laikā slimnīcā Valsts Infektoloģijas centrā, tad tā pilnībā atbilst PVO (WHO, 1995) un UNAIDS programmām (UNAIDS, 1996), kā arī rekomendācijām, ko ārstiem izstrādājusi Kanādas medicīnu asociācija (Canadian Medical Association, 1995) un ASV Sabiedrības veselības centrs. (U. S. Public Health Service, 1996): sniegt psiholoģisku atbalstu, palīdzēt akceptēt HIV inficēšanās faktu, sagatavot tālākām konsultācijām, palīdzēt plānot tālāko dzīvi un sekmēt uzvedības maiņu atkārtotas inficēšanās un citu inficēšanās risku samazināšanai. Pēc formas tā atbilst konsultācijai, kur galvenā persona ir informācijas sniedzējs. Nedēļas laikā medicīnai slimnīcā bija laiks un iespējas kvalitatīvas un vairākkārtīgas konsultācijas nodrošināšanai. Tieši šīs konsultācijas nodrošina darbu ar mērķa grupu, kuri var izplatīt HIV infekciju tālāk, sekmējot ar HIV inficēto personu uzvedības maiņu.

Secinājumi

1. Atbilstoši pētījuma ietvaros aprakstītajai intervēto personu pieredzei Latvijā un, salīdzinot to ar literatūras datiem, Latvijā HIV pirmstesta konsultācija pārsvarā netiek kvalitatīvi nodrošināta, kas neatbilst Pasaules veselības organizācijas ieteikumiem.
2. Valstī ar zemu HIV infekcijas izplatības līmeni un situācijā, kad HIV pirmstesta konsultācija pārsvarā netiek nodrošināta, ar HIV inficēto personu paturēšana stacionārā un HIV pēctesta konsultācijas nodrošināšana nedēļas garumā tūlīt pēc pozitīvu rezultātu paziņošanas no HIV inficēto personu viedokļa ir jāuzskata kā ļoti laba stratēģija, kas tālākā gaitā var nodrošināt HIV infekcijas ierobežošanu valstī.

Literatūra

1. AIDS Prevention Centre of Latvia (1997). Report. March 1997.
2. Barroso, J. (1997). Reconstructing My Life: Becoming a Long-Term Survivor of AIDS. *Qualitative Health Research*, Vol. 7, 1, 57–74.
3. Beardsell, S. & Coyle, A. (1996). A review of research on the nature and quality of HIV testing services: a proposal for process-based studies. *Social Science of Medicine*, Vol. 42, 5, 733–743.
4. Bogdan, R. & Taylor, S. J. (1975). *Introduction to Qualitative Research Methods. A Phenomenological Approach to the Social Sciences*. New York, A Wiley-Interscience Publications.
5. CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION (1995). *Counselling guidelines for HIV testing*. Internet, <http://www.cma.ca/cpgs/hiv/index.htm>.
6. Davies, P. M., Hickson, F. C. I., Weatherburn, P. & Hunt, A. J. (1993). *Sex, Gay Men and AIDS*. London, The Falmer Press.
7. Demas, P., Scoenbaum, E. E., Wills, Th. A., Doll, L. S., & Klein, R. S. (1995). Stress, Coping, and Attitudes toward HIV Treatment in Injecting Drug Users: A Qualitative study. *AIDS Education and Prevention*, 7(5), 429–442.
8. Friedland, J., Renwick, R. & Mccoll, M. (1996). Coping and social support as determinants of quality of life in HIV/AIDS. *AIDS Care*, Vol. 8, 1, 15–31.
9. Fry, L. J. & Fernandez, R. A. J. (1994). HIV Prevention: Factors that predict compliance with testing and counseling procedures. *The Journal of the American Osteopathic Association*, Vol. 94, 10, 825–830.
10. Green, J. & McCreaner, A. (1989). *Counselling in HIV Infection and AIDS*, Oxford, Blackwell Scientific Publications.
11. Henry, K., Maki, M., Willenbring, K & Campbell, S. (1991). The impact of experience with AIDS on HIV testing and counseling practices: A study of U. S. infectious diseases teaching hospitals and Minnesota hospitals. *AIDS Education and Prevention*, Vol. 3(4), 313–321.
12. Higgins, D. L., Galavotti, C., O'Reilly, K. R., Schnell, D. J., Moore, M., Rugg, D. L., & Johnson, R. (1991). Evidence for the Effects of HIV Antibody Counseling and Testing on Risk Behaviours, *Journal of the American Medical Association*, Vol. 266, 17, 2419–2429.
13. Kalichman, S. C., Schaper, P. E., Belcher, L., Abush-Kirsh, T., Cherry, Ch. Williams, E. A., Nachimson, D. & Smith, Sh. (1997). It's Like a Regular Part of Gay Life: Repeat HIV Antibody Testing among Gay and Bisexual Men. *AIDS Education and Prevention*, Supplement B, 41–51.

14. Kelen, G. D., Hexter, D. A., Hansen, K. N., Tang, N., Pretorius, S. & Quinn, T. H. (1995). Trends in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Among a Patient Population of an Inner-City Emergency Department: Implications for Emergency Department-based Screening Programs for HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 21, 867–875.
15. Kelly, J. A., Murphy, D. A., Bahr, R. Ed., Kalichman, S. C., Morgan, M. G., Stevenson, L. Y., Koob, J. J., Brasfield, F. L. & Berstein, B. M. (1993). Outcome of Cognitive-Behavioural and Support Group Brief Therapies for Depressed, HIV-Infected Persons. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 150, 11, 1679–1686.
16. Leserman, J., Perkins, Dwight, D. P. & Evens, L. (1992). Coping With the Threat of AIDS: The Role of Social Support. *American Journal of Psychiatry*; Vol. 149, 11, 1514–1520.
17. Lie, Th. G. (1996). *The Disease that Dares Not Speak its Name. Studies on Factors of Importance for Coping with HIV/AIDS in Northern Tanzania*, Norway.
18. Lie, Th. G. & Biswalo, P. M. (1994). Perceptions of the appropriate HIV/AIDS counsellor in Arusha and Kilimanjaro regions of Tanzania: implications for hospital counselling. *AIDS Care*, Vol. 6, 2, 139–151.
19. MacPherson, D. W. (1993). Ethical Concerns in HIV testing. *Canadian Family Physician*, Vol. 39, 2355–2359.
20. Namir, S., Wolcott, D. L., Fawzy, F. I. & Alumbaugh, M. J. (1987). Coping with AIDS: psychological and health implications. *Journal of Applied Social Psychology*, 1987, 17, 309–328.
21. Otten, M. W., Zaidi, A. A., Wroten, J. E., Witte, J. J. & Peterman, Th. A. (1993). Changes in Sexually Transmitted Disease Rates after HIV testing and Post-test Counseling, Miami, 1988 to 1989. *American Journal of Public Health*, April, Vol. 83, 4, 529–533.
22. Patton, M. Q. (1990). *Qualitative Evaluation and Research Methods*. Newbury Park, CA: Sage.
23. Pryor, J. B. & Reeder, D. (1993) Collective and Individual Representations of HIV/AIDS Stigma, in PRYOR, J. B., REEDER, D. (Eds.) *The Social Psychology of HIV Infection*, Hillsdale, New Jersey, LEA. 163–186.
24. Rowan, M. S., Toombs, M., Bally, G., Walters, D. J., & Henderson, J. (1996). Qualitative Evaluation of the Canadian Medical Association's Counselling Guidelines for HIV Serologic Testing, *Canadian Medical Association Journal*, Mar. 1, 154, (5), 665–671.

25. Sikkema, K. J. & Bissertt, R. T. (1997). Concepts, Goals, and Techniques of Counseling: Review and Implications for HIV Counseling and Testing. *AIDS Education and Prevention*, 9, Supplement B, 14–26.
26. Sorin, M. D., Tesoriero, J. M. & LaChance-McCullough, M. L. (1996). Correlates of Acceptance of HIV Testing and Post-test Counseling in the Obstetrical Setting. *AIDS Education and Prevention*, 8 (1), 72–85.
27. Strauss, A. & Corbin, J. (1990). *Basics of Qualitative Research: Grounded Theory Procedures and Techniques*. London, Sage Publications.
28. UNAIDS (1996). *UNAIDS Policy on HIV Counselling and Testing*. (POL:ISTA4. SEF.)
29. Valdiserri, R. O. (1997). HIV Counselling and Testing: Its Evolving Role in HIV Prevention. *AIDS Education and Prevention*. 9, Supplement B, 2–13.
30. WHO (1990). *AIDS Guidelines for Counselling about HIV Infection and Disease*, Series 8, World Health Organisation, Geneva.
31. WHO (1994). *Source Book for HIV/AIDS Counselling Training*, WHO/GPA/TCO/HCS/94. 9.
32. WHO (1995). *Counselling for HIV/AIDS: A Key to Caring*, WHO/GPA/TCO/HCS/95. 15.
33. Wilson, H. S., Hutchinson, S. A. & Holzemer, W. L. (1997). Salvaging Quality of Life in Ethnically Diverse Patients With Advanced HIV/AIDS. *Qualitative Health Research*, Vol. 7, 1, 75–97.
34. Wolitski, R. J., Macgowan, R. J., Higgins, D. L. & Jorgensen, C. M. (1997). The Effects of HIV Counseling and Testing on Risk-Related Practices and Help- Seeking behaviour. *AIDS Education and Prevention*, 9, Supplement B, 52–67.

Kopsavilkums¹

PVO (Pasaules veselības organizācija) un UNAIDS (Apvienotās nācijas AIDS programma) rekomendācijās HIV diagnostiskākas pārbaudes veikšanai kā obligāts priekšnoteikums noteikts pirms – un pēctesta konsultācijas sniegšana.

HIV diagnostiskās pārbaudes un konsultācijas procesa izvērtēšanai Latvijā veikts retrospektīvs kvalitatīvs pētījums, intervējot trīspadsmit ar HIV inficētas personas, vecākas par 18 gadiem, kuras tika diagnosticētas laikā no 1987. līdz 1996. gadam, izmantojot daļēji strukturētu, padziļinātu intervijas metodi ar atklātiem jautājumiem.

Intervētās personas tika pārbaudītas uz HIV vīrusu infekciju vai nu pēc brīvprātīgas vēlēšanās, vai arī tika pārbaudītas pēc ārsta norikojuma, izmeklējot uz citām saslimšanām, bet bez pašu personu apzinātas piekrišanas pārbaudīties un, nesāņemot HIV pirmstesta konsultāciju. Atgriežoties pēc pārbaudītu rezultātiem Valsts Infektoloģijas centrā, dažiem no viņiem tika piedāvāts palikt nedēļu stacionārā pārbaudīt savu veselības stāvokli. Pēc HIV inficēto personu uzskata, nedēļa stacionārā tūlīt pēc HIV pozitīva rezultāta uzzināšanas deva viņiem laiku pieņemt HIV inficēšanas faktu par patiesību, palīdzēja veidot uz uzticību balstītas savstarpējās attiecības ar medicīnas personālu un tādējādi izlemt par atgriešanos uz tālākām medicīniskām pārbaudēm un konsultācijām. Intervētām personām centrā tika nodrošināta kvalitatīva konsultācija par dažādiem HIV infekcijas aspektiem, noteikti ietverot atkārtotas inficēšanās un citu inficēšanas riska samazināšanas iespējas. Personas, kuras tika diagnosticētas uz HIV vīrusu infekciju, bet nebija nedēļu pavadījušas stacionārā, neatcerējās, ka viņiem jebkad tikusi sniegta HIV pirms vai pēctesta konsultācija.

Pētījuma rezultāti liecina, ka nepieciešams uzlabot HIV diagnostiskās pārbaudes kvalitāti Latvijā, nodrošinot HIV diagnosticējošās pārbaudes izdarišanu tikai pēc pacienta apzinātas piekrišanas, nodrošinot viņiem HIV pirms – un pēctesta konsultācijas.

Korespondence:

Melita Sauka

Phone/fax: (371) 7240368

E-mail: *m-dala@latnet.lv*

1 Pētījums veikts maģistra grāda iegūšanai veselības veicināšanas filozofijā, Bergenas universitāte, Norvēģija, 1999.

PIRMSSKOLAS VECUMA BĒRNU KĀJU MORFOLOĢISKĀS ĪPATNĪBAS

Vladimirs Skļarevičs¹, Jānis Vētra¹, Imants Kalniņš²,
Zinaīda Kasvande³

¹RSU Cilvēka anatomijas un antropoloģijas institūts,
Dzirčiema iela 16, Rīga, LV 1007

²RSU Fizikas katedra, Dzirčiema iela 16, Rīga, LV 1007

³SIA "VRIC", D. Dudajeva iela 3 – 80, Rīga, LV 1084

The skeletal system of pre-school children has a lot of specific features characteristic to this age. At the age of 1. 5–2 genu varum is substituted by valgum, femoral ante torsion reduces, pronation of the foot reduces and the foot gradually obtains position of abduction which is characteristic in adults, too. It is these physiological processes and their interrelations that this study was devoted to.

Within the framework of these study 741 healthy children aged 3 to 7 years from Latvian nursery schools were examined for genu valgum, "Rotation profile" by Stabelli (1985), joint hyper mobility and height of longitudinal arch of the foot. Digital photos of the foot from below in 506 children were processed using Godunov's (1968) method of modification. It assesses interrelation of $\frac{2}{3}$ of the frontal foot and $\frac{1}{3}$ of the back foot.

The results have showed that genu valgum in Latvian children of the age 3–7 reduce in the same values as in analogue works performed by scientists of other countries. Values of the angles "Rotation profile" by Stabelli in our children were also the same as in analogue studies in the USA and China.

In our study we did not detect influence of hyper mobile joints and the height of longitudinal arch on the size of genu valgum.

The frontal $\frac{2}{3}$ of the foot in relation to the back $\frac{1}{3}$ in 96.6% of the children occurs in position of abduction, but in children shoes, which we studied, it is just opposite – either in adduction or straight.

Atslēgas vārdi: *genu valgum*, locītavu hipermobilitāte, gareniskās velves augstums.

Ievads

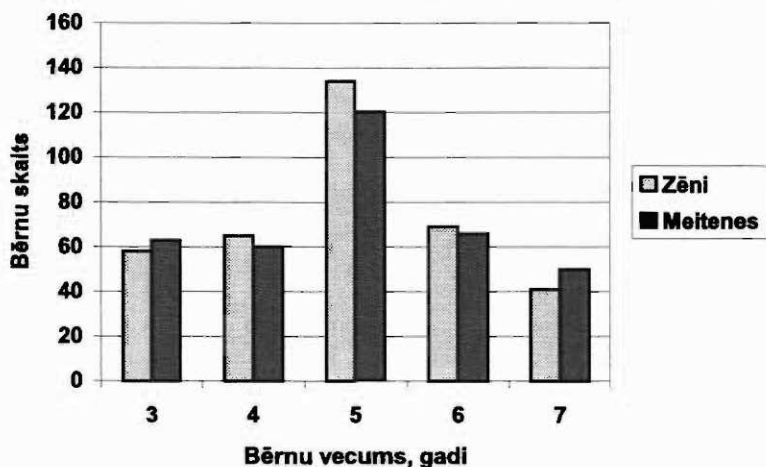
Bērniem pirmajos dzīves gados kāju forma mainās ātri un būtiski. Pēc piedzimšanas vairāku bērnu starp augš- un apakšstilbu ir izteikts *genū varum* stāvoklis (tā saucamās "O"-kājas) (J. Cahuzas et al., 1995). Tomēr jau 2 gadu vecumā kājas ir taisnas, bet vēl apmēram pēc gada veidojas pretēja – *genū valgum* pēc *genū valgum* ("X"-kāju) tendence (J. Cheng et al., 1991), kura regresē līdz 8–9 gadiem, kad kājas atkal ir gandrīz taisnas. Vienlaikus notiek pēdas gareniskās un šķērsvelves veidošanās, kurā – pēdas no vienmērīgi plakanām līdz 2–3 gadu vecumam (Stahelli et al., 1987) ap 7 gadiem iegūst pieaugušajiem līdzīgu šķērs- un garenformu (Hefti et al., 1999). Vēl viena svarīga īpatnība ir femorālā antetorsija – specifisks bērnu augšstilba kaula kakliņa stāvoklis, kura dēļ kājas pirmsskolniekiem ir rotētas uz iekšu, sākot no augšstilba (Stahelli et al., 1985). Ja pieaugušajiem *femur* kakliņš ir izvietots ļoti tuvu frontālai plaknei, veidojot ar to 12°–20° leņķi, tad bērniem ap 2 gadiem šis leņķis sasniedz 35°–45° un strauji samazinās līdz skolas vecumam (Stahelli et al., 1985). Tad pat mainās arī pēdas stāvoklis. Pirmajos dzīves mēnešos pēdas parasti ir adducētas (ar pēdas priekšdaļu uz iekšpusi) (Stahelli et al., 1985), bet, sākot staigāt, tās pakāpeniski kļūst abducētas, veicinot veiklāku gaitu (Циркунова., 1974). Šīs pārmaiņas notiek individuāli un ļoti bieži rada jautājumus vecākiem un ārstiem: «Vai šim bērnam kāju attīstība notiek "kā visiem"?»

Mūsu darba mērķis bija:

1. Izzināt intermalleolārā attāluma, tibiofemorālā leņķa un rotācijas profila (Stahelli, 1985) dinamiku.
2. Novērtēt *genū valgum* ietekmējošo faktoru nozīmīgumu.
3. Izpētīt morfoloģiskās attiecības starp pēdas priekšējām $\frac{2}{3}$ un mugurējo $\frac{1}{3}$ pēc Godunova (1986) metodikas, un novērtēt to dinamiku.

Materiāls un metodes

Pacienti. Pētījumā tika iesaistīts 741 bērns Rīgas, Jūrmalas, Rēzeknes un Rēzeknes rajona pagastu bērnudārzos. Visi bērni bija klīniski veseli. Mērījumi tika veikti dienas pirmajā pusē un tos veica vienas un tās pašas personas – ārsts ar māsas palīdzību (1. attēls).



1.att. Bērnu skaits un dzimums vecuma grupās

Pētījuma rezultātos netika iekļauti dati par bērniem vecumā līdz 3 gadiem, jo viņi bieži nebija spējīgi adekvāti piedalīties mērīšanas procedūrā.

Metodes

Tibiofemorālo leņķi vērtējam ar 2 metodēm:

- klīniski – izmērot attālumu starp mediālajām potītēm un interkondilāro attālumu *varum* kāju gadījumos;
- izmērot leņķi starp augš- un apakšstilba asīm digitālajās fotogrāfijās frontālajā plaknē.

Pēc Stahelli (1985) rotācijas profils ir augšstilba pasīvas ārējas un iekšējas rotācijas leņķis, kā arī leņķis starp pēdas un augšstilba asīm uz vēdera guļošanai bērnam.

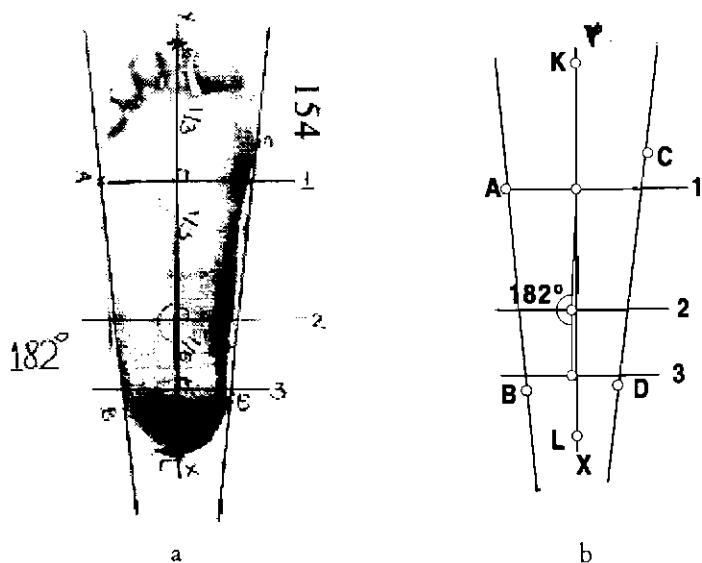
Locītavu hipermobilitāti noteicām pēc Beightona (1989) metodes, vērtējot ballēs no 0 līdz 9 pozitīvo standarta testu skaitli.

Pasīvās mobilitātes testi ir:

- pirksta ekstenzija līdz taisnam leņķim ar plaukstas dorsālo virsmu;
- pasīva 1. pirksta apozīcija pie apakšdelma mediālās virsmas;
- pasīva elkoņa locītavas hiperekstenzija lielāka par 10° ;
- pasīva ceļa locītavas hiperekstenzija lielāka par 10° ;
- spēja ķermeņa vidukļa fleksijas laikā sasniegt grīdas virsmu, stāvot ar kājām iztaisnotām.

Pirmos četrus testus vērtējām ķermeņa labajai un kreisajai pusei. Cilvēks, kuram no 9 minētajiem testiem 5 un vairāk ir pozitīvi, skaitījās ģeneralizēti hipermobils.

483 bērniem abas pēdas tika nofotografētas no apakšas ar digitālo fotoaparātu, stāvot uz speciālā plantogrāfa. Pēdas fotogrāfijas tika apstrādātas pēc modificētas Godunova (1968) metodes (Циркунова, 1974), kur vērtē pēdas mugurējās $1/3$ attiecību pret priekšējām $2/3$ (2. attēls).



2. att. Pēdas fotogrāfija (a) un tās grafiskā apstrāde (b).

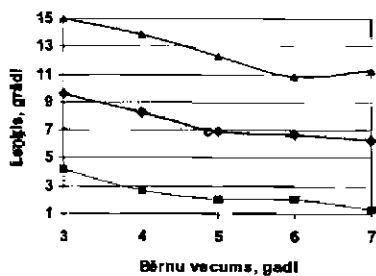
Pēdas iekš- un ārmales visvairāk izvirzītos 2 punktus savieno ar līnijām AB un CD, leņķim starp abām līnijām zīmē bisektrisi XY; attālumu KL sadala 3 vienādās daļās ar perpendikuliem 1 un 2, mugurējo XL attāluma trešdaļu daļa vēl uz pusēm ar līniju 3. Līnijām 1, 2 un 3 atzīmē viduspunktus un visus 3 punktus savieno ar 2 līnijām, veidojot mums nepieciešamo leņķi. 2. attēlā šis leņķis ir 182° , tātad pēda ir adducēta par 2° .

Datu statistiskā apstrāde veikta ar datorprogrammām SPSS un Excel (Microsoft Office 97) lic. numurs 624184, 1999. g., SPSS for Windows 8.0. lic. numurs 726064, 1998. g.

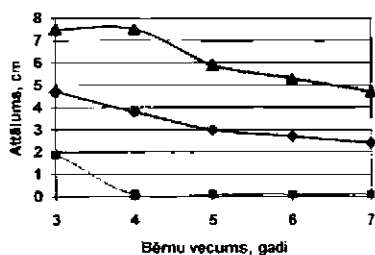
Rezultāti

Visu mērījumu rezultāti katrā vecuma grupā atbilda gadījuma lielumu normālsadalījuma likumam (pārbaudīts ar Kolmogorova-Smirnova kritēriju), un tādēļ pieļaujams vidējo vērtību un standartnovirzes lietojums rezultātu analizē.

Tibiofemorālā leņķa (turpmāk TFL) dinamika atspoguļota 3. attēlā un intermalleolārā (turpmāk IM) attāluma 4. attēlā (visos grafikos uzrādīta vidējā vērtība divas standartnovirzes). Abi rādītāji strauji samazinās, pieaugot bērnu vecumam.

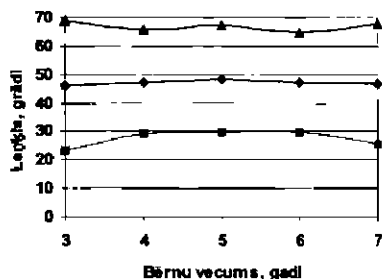


3. att. Tibiofemorālais leņķis

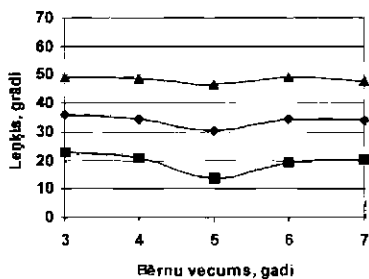


4. att. IM attālums

Rotācijas profila leņķu dinamika parādīta 5.–8. attēlā. Redzams, ka ārējās un iekšējās pasīvās gūžas locītavas rotācijas leņķu vērtības svārstījās līdz ar bērnu vecumu bez paliekošām ilgstošām izmaiņām.

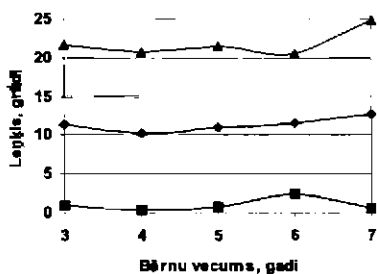


5. att. Gūžas locītavas ārējās rotācijas leņķis

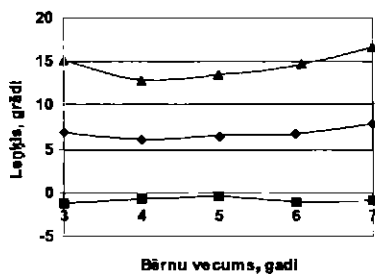


6. att. Gūžas locītavas iekšējās rotācijas leņķis

7. un 8. attēlā redzams apakšstilba (7. att.), kā arī pēdas (8. att.) ārējās rotācijas pakāpenisks pieaugums, kas nodrošina pēdas stāvokļa evolūciju no pārsvarā adducēta pēc piedzimšanas uz abducētu (kā pieaugušajiem)



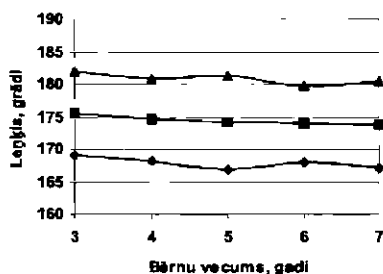
7. att. Leņķis starp intermalleolāro un augšstilba asi



8. att. Leņķis starp pēdas un augšstilba asi

Pētot locītavu hipermobilitātes un gareniskās velves augstuma ietekmi uz *genū valgum* lielumu, izrādījās, ka statistiski ticamas sakarības nav – tātad, *genū valgum* attīstība nav atkarīga no locītavu mobilitātes pakāpes un pēdas *valgum* formas.

Risinot jautājumu par pēdas priekšējo $\frac{2}{3}$ un mugurējās $\frac{1}{3}$ attiecību, izrādījās, ka 96,6% gadījumu priekšējā daļa atrodas ārējās rotācijas stāvoklī, pie tam šī rotācija nedaudz, bet stabili pieauga (sk. 9. att.) un, sākot ar 6 gadu vecumu, priekšdaļas iekšējais pagrieziens veseliem bērniem nav konstatējams.



9. att. Pēdas priekšējo divu trešdaļu stāvoklis

Diskusija

Genū valgum evolūcija mūsu pētījumā novērtēta ar divām metodēm – mērot intermalleolāro (IM) attālumu un tibiofemorālo leņķi (TFL). Izrādījās, ka abas metodes dod neatkarīgus rezultātus – gadījumos, kad IM attālums bija lielāks par vidējo ar 2 standartnovirzēm, TFL visbiežāk bija vidējo vērtību apgalbā. Un otrādi – pie TFL lielākiem par vidējo ar 2 standartnovirzēm, IM attālums arī bija vidējo lielumu diapazonā. Tas nozīmē, ka klīniski šaubīgos jautājumos (ir vai nav patoloģiskas novirzes) pareizāk būtu izmantot abus rādītājus, nevis vienu. Mūsu pētījuma IM un TEL rezultāti praktiski sakrīt ar analogiskiem ārzemju autoru publikāciju datiem (I. Cheng, 1991, I. Rai, 1982, P. Salenius, 1975). Skolas vecumu sasniegušiem bērniem tibiofemorālo

leņķi, lielāku par 12° , un intermalleolāro attālumu, lielāku par 6 cm, var uzskatīt par patoloģisku.

Rotācijas profila pēc Stahelli (1985) rezultāti mūsu pētījumā arī sakrīt ar analogiski veikto ASV (Stahelli, 1977, 1985) un Ķīnā (Cheng, 1991) darbu rezultātiem.

Korelāciju starp locītavu hipermobilitāti un gareniskās velves augstumu ar *genu valgum* mums neizdevās atrast. Tas nozīmē, ka koriģēt garenisko pēdas velvi ar ortopēdiskajiem līdzekļiem "X – kāju" veidošanas profilaksei ir neproduktīvi.

Pēdas ass-augšstilba gareniskās ass leņķa pozitīvi lielumi norāda, ka bērniem bez slodzes pēdas atrodas ārējās rotācijas, precīzāk – abdukcijas stāvoklī (Stahelli, 1985). Pārsvarā (96,6%) visiem izmeklētajiem bērniem stāvēt arī pēdas priekšējās $\frac{2}{3}$ atrodas abdukcijas stāvoklī (par to liecina X – leņķa vērtības) attiecībā pret papēdi.

Kurpēm absolūtā vairākumā gadījumu attiecības ir citas – taisnas vai adducētas līdz 10° . Spriežot pēc Godunova (1968) datiem, skolniekiem un pieaugušiem pēdas priekšējā daļa ir 6° – 8° abdukcijā. Mūsu dati liecina, ka pirmskolniekiem tas abdukcijas leņķis ir vidēji 4° – 6° . Var secināt, ka lielai daļai cilvēku pēdas forma būtiski atšķiras šajā aspektā no kurpes formas.

Secinājumi

1. Latvijas bērniem, sasniedzot septiņu gadu vecumu, tibiofemorālais leņķis līdz 12 un intermalleolārais attālums līdz 6 cm liecina par normāli attīstītu kāju.
2. Pēdas pronācijas stāvoklis un locītavu hipermobilitāte neietekmē *genu valgum* pakāpi.
3. Sākot ar 6 gadu vecumu, bērnu pēdām bez slodzes un ar slodzi (attiecīgi, guļot uz vēdera un stāvēt) ir jāatrodas abdukcijas stāvoklī.
4. Lielai daļai bērnu pēdas uzbūve neatbilst kurpes zoles formai, jo kurpju priekšdaļa parasti ir adducēta.

Literatūra

1. Azevedo, E., Santos, M. (1982) Joint Mobility in Children: A Population Study. *Acta Anthropogenetica*, 1, pp. 33–43.
2. Bulbena, A., Duro, J., Porta, M., Faus, S., Vallescar, R., Martin-Santos, R. (1992) Clinical Assessment of hypermobility of Joints: Assembling Criteria. *J. Rheumatol.* 19, pp. 115–119.
3. Cahuzac, J., Vardon, D., Sales de Gauzy, J. (1995) Development of the clinical tibiofemoral angle in normal adolescents. *J. Bone Joint Surg (Br)*, 77–B, pp. 729–732.
4. Cheng, J., Chan, P., Chiang, S., Hui, P. (1991) Angular and Rotational Profile of the Lower Limb in 2,630 Chinese children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 11, pp. 154–161.
5. Cheng, J., Chan, P., Hui, P. (1991) Joint Laxity in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 11, pp. 752–756.
6. Fabry, G., Cheng, L., Molenaers, G. (1994) Normal and Abnormal Torsional Development in Children. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 302, pp. 22–26.
7. Hefti, F., Brunner, R. (1999) Das abgeflachte Fublaugsgewolbe. *Der Orthopade*, 2, pp. 159–172.
8. McSweeney, A. (1971) A study of femoral torsion in Children. *J. Bone Joint Surg*, 53 B, 1, pp. 90–95.
9. Rai, J., Prakash, S. (1982) Incidence and developmental variability of genu valgum in the growth period. *Indian J. Med. Res.* 75, 1, pp. 58–60.
10. Salenius, P., Vankka, E. (1975) The development of the Tibiofemoral Angle in Children. *J. Bone Joint. Surg.*, 57-A, pp. 259–261.
11. Staheli, L., Corbett, M., Wyss, C., King, H. (1985) Lower- Extremity Rotational Problems in Children. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 67–a, 1, January, pp. 39–47.
12. Staheli, L. (1977) Torsional Deformity. *Pediatric Clinics of North America*, 4, pp. 799–812.
13. Staheli, L., Chew, D., Corbett, M. (1987) The Longitudinal Arch. *J. Bone Joint Surg*, 69–A, 3, pp. 426–428.
14. Wall, E. (2000) Practical primary pediatric orthopedics. *Pediatric advanced practice nursing*, 1, pp. 95–113.
15. Шуленина, Н., Лукашевич, Т. (1978) Плано-валгусная деформация стопы [Plano-valgus deformities of the feet in children]. *Ортопедия, травматология и протезирование* 11, с. 58–62 (in Russian).

16. Циркунова, Н. (1974) Диагноз и лечение статической деформации стопы [Diagnosis and treatment of static deformities of the feet]. *Ортопедия, травматология и протезирование* 5, с. 30–36 (in Russian).
17. Циркунова, Н. (1974) О форме стопы и обуви у школьников [The form of foot and shoes in schoolchildren]. *Ортопедия, травматология и протезирование* 1, с. 48–54 (in Russian).

Kopsavilkums

Pirmsskolnieku balsta–kustību sistēmai ir daudz specifisku īpatnību, raksturīgas tieši šim vecumam. Apmēram 1,5–2 gadu vecumā genu varum aizvietojas ar valgum; mazinās femorālā antetorsija, pēdas pronācijas stāvoklis arī ātri mazinās, pēdas horizontālā plakne pakāpeniski aizņem abdukcijas pozīciju, raksturīgu pieaugušo pēdām.

Mūsu pētījumā tika apskatītas abas pēdas 741 veseliem bērniem pirmsskolas iestādēs Rīgā, Jūrmalā un Rēzeknē. Mēs mērījām genu valgum lielumu un “rotācijas profilu” pēc Stahelli (1985), locītavu hiper mobilitāti un gareniskās velves augstumu. 506 bērniem mēs iztaisījām digitālās fotogrāfijas abām pēdām no apakšas, lai novērtētu pēc modificētas Godunova (1968) metodikas attiecības priekšējai pēdas $2/3$ ar mugurējo $1/3$.

Rezultāti parādīja, ka genu valgum mūsu bērniem 3–7 gadu vecumā mazinās apmēram vienādi ar analogiskiem ārzemju pētījumiem (Cahuzac, 1995). “Rotācijas profila” pēc Stahelli (1985) lielumi mūsu pētījumā arī praktiski sakrīt ar rezultātiem, iegūtiem analogiskos darbos Amerikas Savienotajās valstīs un Ķīnā.

Mūsu rezultāti liecina par to, kā locītavu hiper mobilitāte un gareniskās velves augstums neietekmē genu valgum lielumu.

Priekšējās pēdas $2/3$ attiecībā pret mugurējo daļu atrodas 96,6% abdukcijas stāvoklī, bet bērnu kurpes, kuras mums izdevās apskatīt, to attiecības ir citas – adducētas.

Korespondence:

Vladimirs Skljarevičs,

RSU Cilvēka anatomijas un antropoloģijas institūts,

Dzirciema iela 16, Rīga, LV 1007, Latvija

Fax: 371 7471815, phone 7409107

E – mail: sklarevich@hotmail.com

TERATOLOGY IN CULTURAL DOCUMENTS AND TODAY

Gert-Horst Schumacher

Department of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine,
University of Latvia, Raiņa bulvāris 19, Rīga, Latvia LV-1586

Teratoloģija ir zinātne par cilvēku un dzīvnieku iedzimtām attīstības anomālijām. Oficiālie statistikas dati min, ka 2–3% no visiem dzīvi dzimušajiem jaundzimušajiem konstatējamas iedzimtas anomālijas. Turklāt šis procents palielinās, jo daļa intrauterīnajā laikā iegūto disfunkciju sāk izpausties tikai pirmajos postnatālajos gados.

Iedzimtas anomālijas zināja jau iepriekšējās paaudzes, un bieži tās apzīmēja kā pārmērīgu dabas fenomenu "Terata", no kā tad arī cēlies termins teratoloģija. Fanātisku ticīgo acīs nelaimīgie jaundzimšie ar attīstības anomālijām tika apzīmēti kā monstri (sātana simboli) vai brīnumi. Tomēr tikai 18. gadsimta laikā teratoloģijas terminoloģija kļuva precīzāka, un šodien diferencē veselu jaundzimušo, attīstības variācijas, attīstības anomālijas, iedzimtos defektus, kroplības (monstrus) un embrioletālās vai fetoletālās attīstības formas.

Austrālijas ārstam Gregam (1941), atklājot, ka pārciestas masaliņas grūtniecei izraisa augļa attīstības anomālijas, sākās jauna teratoloģijas atklājumu ēra. Iedzimtās anomālijas izraisa ģenētiski faktori (hromosomu aberācijas un vienkārši gēnu defekti), apkārtējās vides faktori (zāles, ķīmikālijas, alkohols, stress, mātes saslimšanas, apstarošana utt.), kā arī iedzimtība (vairāku dažādas lokalizācijas multiplu gēnu savstarpējā iedarbība ar apkārtējās vides faktoriem). Šeparda (1986) katalogā pārskaitīti vairāk nekā 900 eksperimenta dzīvniekus iespaidojošie pierādītie teratogēni. Tomēr cilvēkam ar teratogēnu ietekmi zināmas pagaidām mazāk nekā 30 dažādas vielas. Šie dati nozīmē to, ka in vivo pārbaudīto testu rezultāti piesardzīgi interpretējami cilvēkam, jo saglabājas augsta riska pakāpe, ka lietojamās vielas tomēr ietekmē nākošā cilvēka attīstību.

Teratoloģija ilgstoti un dramatiski attīstījusies līdztekus citām zinātnēm, līdz tikusi apstiprināta kā dabas zinātne. Minēto attīstības procesu ilustrē dažādi iepriekšējo gadsimtu kultūrvēsturiskie dokumenti un ilustrācijas, piemēram, craniopagi, thoracopagi, pygopagi, bēdīgi slavenie Siāmas dvīņi Čangs un Engls Bunkes (1811). Vel dažādos gadsimtos aprakstīti

asimetriski kopā saplūduši dvīņi (visievērojamākie Colorado 1645), monstri ar divām galvām (dīcephali) vai divām sejām (dīprosopus). Izsēnis aprakstītas ekstremitāšu attīstības anomālijas (amelia, phocomelia, symphodia, tetrabrachius) un hermofrodīti.

Visbeidzot, kopā saplūdušu dvīņu ķirurģiska atdalīšana tiek plaši diskutēta mūsdienās, un īpaša uzmanība tiek pievērsta profilaksei iedzimto attīstības defektu novēršanā teratoloģijā. Pielietotas tiek in vivo un in vitro pārbaudes programmas, kā arī prenatalās skrīninga metodes. Pēdējā laikā pārsvaru ieguvušas in vitro izmeklēšanas metodes, neskatoties uz lielo pārbaudāmo ķimikāliju un zāļu skaitu, kā arī aizvien pieaugošo opozīciju dzīvnieku eksperimentiem. Tomēr būtisks trūkums minēto in vitro metožu izmantošanai ir pašas mātes un placentas trūkums. No prenatalajām diagnostikas metodēm patlaban plaši tiek izmantotas ultraskaņas izmeklēšana, augļa asiņu skrīnings, amniocentēze un horija bārķstiņu biopsija. Kopumā minētos teratoloģiskos pētījumus nodrošina Eiropas, Japānas un ASV teratoloģijas asociācijas, kuru savstarpējo darbu koordinē 1985. gadā nodibinātā Internacionālā Teratoloģijas Asociācija.

Introduction

Congenital malformations have always aroused the interest of man, particularly when manifest themselves in unusual external features. Owing to the lack of knowledge regarding their causes they were commonly regarded in folklores as marvels, *terata*, and it was from this designation that Etienne Geoffroy de Saint-Hilaire (1772–1844) derived the term **Teratology**.

Significant impetus was given to teratological research in this century following the observation of the Australian doctor Gregg in 1941 that German measles during early pregnancy gave birth to severely deformed children. It was soon discovered that several other viral diseases, including hepatitis, mumps, morbilli, poliomyelitis, varicella and AIDS can produce teratological effects.

Teratological research received further stimulation as a result of the atomic bombs that destroyed Hiroshima and Nagasaki in 1945, the thalidomid catastrophe in Germany as well as in other countries from 1959 to 1962 and the TCDD disaster of Seveso in Northern Italy in 1976. The introduction of exact chromosome mapping techniques in 1956 provided new approaches for teratological research.

Incidence of Congenital Malformations

Statistics of birth defects are fluctuating in the world literature owing to the fact that at birth only morphological alterations are perceptible but functional defects, which appear later, such as deafness or mental subnormality are not noticed. From different sources it can be deduced that the rate of congenital malformations amounts to about 2 to 3 % and this may be doubled during the first year when functional malformations occur.

Taken into account that about two third of all fertilized eggs are rejected during the first days after conception (Witschi 1969) and that some 60 % of spontaneous abortus suffer from chromosomal abnormalities (Boué, Boué 1978), the loss of zygotes and embryos may be recognized as a natural mechanism to minimize the number of defective life-born infants.

Teratological Reports in Ancient Cultures

Reports of congenital malformations are contained in the writings of Assyrian and Babylonian astrologists dating back to 1800 before our chronology. In the 7th century BC the library of King Assurbanipal had holdings of more than 20 000 clay tablets dealing with morphological variations after *hepatoskopia*. *Hepatoskopia* was the examination of the liver from sacrificial animals, mainly from sheeps which was made by Babylonian priests for prediction of the future. The liver was known as collecting point of blood and the source of life. Slipka (1968) has detected a lot of documentation of congenital malformations dating back to the new Babylonian period.

Multicultural contacts with other nations gave rise to the Greek for reciprocal fruitful stimulations of understanding natural phenomenon. Detailed descriptions of congenital malformations, including occasionally duplications were given by physicians and philosophers such as Hippokrates (400–377 BC), Demokrites of Abdera (ca. 460–371 BC), Empedokles of Agrigento (495–435 BC), Aristotle (384–322 BC), Plinius the Elder (23–79), Plinius the Younger (61/62–113) and Galen (130–201). After the Hippokratic era the Greek medicine culminated in Alexandria where some medical schools were established. Later Greek doctors settled in Rome which ruled over the Hellenistic world since 146 BC.

Almost all civilizations are known to have created pictures or images of gods and demons, and it seems natural to ask whether these were based on congenital malformations. Certain figures in ancient mythology such as *Janus*, *Zerberus*, and the *Hydra*, for instance, could be interpreted as creatures based on doublings.

Janus with his 2 faces was the Roman god of beginning and end, symbolizing expectation of the future and reflection on the past. Schatz (1901) was under the impression that a double-faced monster may have served as a model for the *Janus* symbol (Fig. 1).

Comparative ethnology has taught that the first reactions to natural catastrophe or the sight of diseased or deformed people include shock, dread and superstition. Miscarriages were regarded as godly portents forecasting disaster and misfortune, a superstition that is still perpetuated by the church. When supernatural significance was attached to such events, it was not because they were considered to be heavenly signs, but rather a punishment by god. Although logical theories, concerning the causes of congenital malformations has been formulated in ancient times, medieval thinking in this respect was far from clearness, consisting of a mixture of Aristotlean, theological, and superstitious ideas.

Congenital Malformations in Historical Cultural Documents

At the beginning of the 15th century the first woodblock printings came on the market. Corresponding to the low educational standards at that time, a lot of leaflets with fantastic drawings circulated in various German towns, many of them symbolizing zoo-anthropomorphic creatures, which are particularly numerous in Greek mythology, but some of the illustrations are documentations of real congenital malformations Schumacher (1993). Such famous individuals as Albrecht Dürer (1471–1528), Tobias Stimmer (1538–1584), and Nikolas Manuel Deutsch (ca. 1484–1530) have created some of the illustrations although most of the illustrations were the works of the unknown artists. Their documentary value is naturally often doubtful since their publication was coupled with religious and political aims.

The best known among the cases of ventral fusion of the head are the children of Worms, they were born on September 10, 1495 and achieved an age of 10 years (Fig. 2). Sebastian Münster (1544) described the ethiology of the conjoint twins his famous world chronicle

Cosmography as follows: “Two women were taking a walk, one of them was pregnant, there came a man and knocked the heads of the two together, the pregnant women startled and the end of the story: she gave birth to girls whose heads had grown together.”

These children did more than just arouse the interest of the population they were a medical sensation, which explains why they were described so often. One leaflet relates that Emperor Maximilian I gave the twins 10 gulden, and in other leaflet (1495) Sebastian Brant (1457–1521) described them as a happy portent, thus supporting, as the political spokesman of the day, the policy followed by the Emperor Maximilian.

Another example includes the two-headed boy born at Witzenhäusen in 1542. This monster is shown as having a single torso, 2 upper and 2 lower extremities. The accompanying text contains no explanations, but declares the monster to be a punishment by god.

The illustration of the “Löwener Zwillinge 1547” demonstrates conjoint twins which are fused with their head and neck (Fig. 3). Such cases are extremely seldom but well known from the literature. Unusual in this drawing are the decorative position of the arms and the childlike faces of both individuals, which had already died 4 hours after birth. Another great mistake is the demonstration of the external genitalia; female on the left and male on the right. Owing to the fact that conjoined twins derive from one zygote, they are unisexual.

A double-headed Turkish archer, who was taken in prison 1697, is the counterpart of a monster who lived at the court of the King of Scotland in about 1490 (Fig. 4). Aldrovandi (1642) reports that the King of Scotland had this monster brought up and that it has been a good singer, even singing duets to the great amazement of onlookers. The two heads are said to have often quarreled. Both heads registered the pain caused by injuries to the feet or lower part of the body, whereas pain in the upper part of the body was registered by the two heads separately. This creature is reported to have died at an age of 28 years.

It was a shocking chapter of Teratology when individuals with congenital malformations were misused for show business (Schumacher 1993). One of a very strange asymmetric conjoined twins were Colorado, born in Genua 1618 from which some drawings exist. A leaflet is testifying his picture as a rich person in Strasbourg 1645 (Fig. 5).

The most famous symmetric conjoint twins in the 19th century were Chang and Eng Bunkes, born in Macklong, Siam (Thailand). They derived from a Thai mother and a Chinese father both individuals were joined along the inferior part of the sternum. According to the minutes of Virchow (1870), who prognosticated a successful separation after having investigated the twins, they refused his suggestion of an operation because for fear to loose the show business.

Advances in Teratology

The foundation of Anatomy as a science by Vesalius (1514–1564) marked the beginning of a gradual reorientation, but mythical conceptions concerning the causes of malformations continued for many years to dominate in books dealing with marvels and curiosities.

Ambroise Paré (1612) was among the first to draw up a list of causes of malformations. His work was a mixture of ancient theory, theological reasoning, and popular superstition.

The number of true to life portrayals of malformations increased distinctly in the 17th century as the age of enlightenment began, and ideas concerning their origin became more objective. Fortunius Licetus (1577–1656), Thomas Bartholinus (1616–1680), and William Harvey (1578–1657) were among those who paved the way for a more scientific approach. During this period anatomists such as Ruysch (1638–1731) in Amsterdam, Bartholin (1655–1738) in Copenhagen, Lieberkühn (1711–1756), and Meckel the Elder (1724–1774) in Berlin recorded congenital malformations and collected rare specimens.

Scientific studies dealing with congenital malformations became more common in the 18th century. The basis of this was provided by the works of Caspar Friedrich Wolff (1733–1794) *Theoria generationis* (1759) and Albrecht von Haller (1708–1777) *Operum anatomici argumenti minorum* (1768). The fabulous creatures of the scientific literature, and also the views of the church, began to diverge increasingly from those of medieval times.

However, these were the fundamental embryological discoveries made possible by the microscope that placed Teratology on a truly scientific basis. The link between Teratology and Embryology was finally recognized. Friedrich Johann Meckel the Younger (1781–1833), an anatomist in Halle, proposed the concept of malformation by inhibition

and, as mentioned earlier, Etienne Goffroy de Saint Hilaire (1772–1844) coined the term **Teratology**. The experimental studies of Wilhelm Roux (1850–1924) and Hans Spemann (1869–1941) with animals can be considered epochal. Roux showed that a complete organism grows out of the surviving cell following the application of a ligature to an amphibian blastomere at the 2-cell stage and founded the science of developmental mechanics. Spemann and his students studied the induction process, unravelling the influence of substances on organ formation. These investigations marked the beginning of experimental embryology.

The collection and classification of congenital malformations had largely been completed by the late 19th century, and the results were published in several major works (Hirst and Piersol 1891, Wilder 1904, Schwalbe 1906, 1907, Hübner 1911). The current international “*Nomina Embryologica*” is still based on Wilder’s and Schwalbe’s classification of duplications.

Etiology of Congenital Malformations

Congenital malformations may be caused by genetic or/and environmental factors but owing to their different teratogenic intensity and multifactorial inheritance the etiology of most birth defects (about 65–70%) remains unknown (Persaud 1992).

Genetic Factors

Genetic factors may be effective from alteration of single genes or from chromosomal aberrations.

Gene defects derive from mutation, which is an error in the replication of DNA that involves a loss of change in the function of genes. If a mutagen affects fetal germ cells this causes congenital malformations, which appear in the following generations, mutation of somatic cells may cause congenital malformations or malignant tumors, but in contrast to fetal germ cells they are not heritable. The rate of gene mutation increases by large doses of radiation and chemical agents.

Chromosomal aberrations consist in numerical or structural chromosomal abnormalities. Individuals with numerical chromosomal abnormalities have mostly a characteristic phenotyp. Numerical genosomal abnormalities concern the sex chromosomes.

Monosomy XO (Turner syndrome), which has one sex chromosome missing, is of female appearance. Characteristics are: absence of the ovaries, juvenile extragenitalia, dwarfism, mental retardation and skeletal deformities, about 97% of them abort spontaneously.

Trisomy XXY (Klinefelter syndrome) concerns male individuals, which have an additional X-chromosome. Characteristics are: testicular atrophy, infertility, poorly developed sexual characteristics and usually gynecomastia. The incidence is about 1 per 500 males of the normal population.

Trisomy XYY, which is known since 1961 results in male. Characteristics are: tall posture (superman), lower intelligence quotient, aggressive behaviour and strange sexuality.

Numerical autosomal abnormalities concern the somatic cells. Most important for medical care is the trisomy 21, which results in different syndromes.

Trisomy 21 is found in cells of Down's syndrome. Characteristics are: flat broad (mongoloid) face, epicanthus, macroglossia, mental retardation and hyperextension of joints. The frequency of Down's syndrome increases with advancing maternal age.

Trisomy 18 (Edward's syndrome) results in additional chromosome 18. Characteristics are: cranio-facial dysmorphiae, heart malformations, defects of the anterior body wall, Meckel's diverticle. The incidence is about 1 per 3000 newborn infants; of those born alive the mean survival is less than 2 years.

Environmental Factors

Environment means all that is located outside of the chromosomes: the inter- and intracellular space, the placenta, the maternal body, the atmosphere and the universe.

Some environmental factors, which are known to cause congenital malformations in man, are as follows:

- Radiations: x-rays, gamma-rays, ultraviolet radiation
- Drugs: aminopterin and methotrexate (folic acid deficiency), androgens and progestogens, hydantoin (dilantin), lithium carbonate, retinoic acid, tetracycline, thalidomide, trimethadione, warfarin
- Chemicals: methylmercury, PCBs

- Infectious agents: cytomegalovirus, herpes simplex virus, rubella virus, toxoplasma gondii, treponema pallidum (syphilis), varichella (chickenpox), venezualian equene encephalitis
- Habitforming drugs: alcohol, marihuana, cocain

Suspectability to Teratogens

The embryonal development can be classified into 3 segments, the blastogenesis, embryogenesis and fetogenesis. Ahead of these segments is the period of gametogenesis in which the germ cells are developing.

Gametopathiae result from maldevelopment of maternal or paternal germ cells, such as mutation or chromosomal abnormalities.

Blastopathiae develop from fertilization to the formation of germ layers, which ends at about day 15. Teratogens may cause spontaneous abortion or severe malformations.

Embryopathiae derive from the organoid period, when the organs and parts of the embryonal body are formed, from days 15 to 60. It corresponds to the time of intensive differentiation, in which most teratogens are highly effective, each organ has its specific susceptibility to teratogenic activities.

Fetopathiae develop during differentiation, growth and maturation of organs, which have a longer term of development, e. g. brain, acoustic and respiratory apparatus, digestive organs and limbs. Teratogens give rise to minor morphological but larger physiological defects, particular functions of the brain (mental retardation) (Fanghänel 1992).

Prevention of Congenital Malformations

Experimental teratological research with animals started already in the third decade of the past century. But it was the painful experience with thalidomide, which underlined the vulnerability of unborn human life and elevated teratology to an important discipline of medicine and toxicology.

The teratogenetic dosis of thalidomid per day (mg/kg) amounts to various animals and man as follows:

Rabbit 30 – 125

Rat (Wistar MS) 500

Mouse (AST) 31

Man 0. 5 – 1. 2

As a result of the thalidomid disaster the Food and Drug Administration (FDA) published guidelines for teratogenetic testing of pharmaceuticals in 1966. Although 35 years have passed since than the principles of these guidelines are still valid.

In-Vivo-Techniques

For *in-vivo*-techniques usually mice, rats and rabbits are used, monkeys are privileged for hormonal testing Lehmann (1992). The evaluation of toxic effects has to take into account the developmental physiology of the laboratory animals, including the morphology and function of the placental barriere that is the dividing membrane between the maternal and fetal blood circulations and responsible for the exchange of metabolic and gaseous products. Its composition is varying between man and other mammals, that`s the reason for their different functions.

For teratogenic tests the segmentation of the prenatal development is as follows:

Segment I corresponds to the phase of preimplantation.

Segment II is the period of embryogenesis in which the embryo is nourished from histotrophe, which is produced by the mucous membrane of the uterus. This is known as a very sensitive part of development with a great toxic effect Fanghänel (1992). Drugs, which are effective to the decrease of blood pressure of the womb, may cause the death of the embryo.

Segment III concerns the time of fetogenesis, in which the differentiation and maturation of the organs follows. Even in this stage congenital malformations may be caused, mainly retardations of the body and its organs, but also cleft palates.

Segment I is the period of lactation, in which the infant is dependent on its mother.

In-Vitro-Techniques

In search of an alternative to *in-vivo*-test programmes *in-vitro* techniques were introduced into Teratology. Today there are a lot of different *in-vitro* models in use, such of testing single cells and testing tissue (Merker 1992).

Single cells can be cultivated in monolayer-cultures (ML-cultures) with isolated cells or in organoid cultures with cells from tissue. ML-cultures are suitable for the detection of single phenomena during morphogenesis, e. g. RNA-synthesis, adhesion, migration, cell-cell-communication and cytotoxicity. Organoid cultures are cultivations of cells, which are taken from tissue, mostly a mixture of different types from epithelium and mesenchym. The organoid cultivations are suitable for studies of mesenchymal-epithelial interactions.

***In-vitro*-models of tissue** can be prepared as organ-culture or whole-embryo-culture. Organ-cultures are made from parts of the embryonal body or from embryonal organs, e. g. anlagen of extremities, mandibula (Meckel`s cartilage), endocrine organs or tooth buds.

The whole-embryo-cultures derive from embryos in the stage of pre-implantation or from 3-laminated embryos. Nowadays this technique is only used in rats. As it concerns only early critical phases of embryonal development this method is limited to blastogenesis and earliest embryogenesis.

Evaluation of *In-Vitro*-Technique

The advantages of *in-vitro*-technique may be summarized as follows:

- Elimination of maternal factors
- Elimination of placental barrier
- Exact determination of maturation and condition of embryos
- Selective choice of cells, organs or embryos which insures a greater homogeneity of the material
- Exact dose-response relationship, due to the lack of resorption, circulation and maternal factors
- Clear stable and reproducible experimental conditions
- *In-vitro*-tests are cheaper than *in-vivo*-tests
- Reduction of experimental animals

The disadvantages of *in-vitro*-techniques are:

- Lack of maternal factors
- Lack of placental barrier
- Lack of regulation via hormonal, nervous or circulation system

- Lack of metabolizing systems that transforms teratogenetic substances into their effective form
- Change of cell behavior after trauma, due to the removal of tissue, isolation and adaptation of the new *in-vitro*-situation
- Restriction of the capabilities and possibilities of cells in nature
- Insufficient knowledge of the rule and principle of the applicability of *in-vitro*- results to *in-vivo*-situation
- Interference of the substance with a medium

The evaluation of the *in-vitro*-systems has to take into account the scientific and practical aspects, but a problem that can't be solved is the transfer of *in-vitro*-results to the condition of man without risk, owing to the fact that each model simulates only a very short part of prenatal development. Even the sum of all models don't results in the entirety of embryonal development.

References

1. Aldrovandi, U. *Monstrorum historia*, 1642. Quoted from E. Holländer (1921).
2. Boué, A. and J. Boué. Chromosome anomalies associated with fetal malformations. In: Scrimgenour, J. B. *Towards the prevention of fetal malformations*. Edinburgh Univ. Press, 1978, 49–65.
3. Fanghänel, J. *Wachstum in der Normo- und Teratogenese*. In Teratologie. Hers. Schumacher, G. -H., J. Fanghänel und T. V. N. Persaud. G. Fischer, 1992.
4. Gregg, N. M. *Congenital cataract following German measles in the mother*. Trans. Ophthal. Soc. Austral., 3, (1941), 35.
5. Haller, A. Von. *Operum anatomici argumenti minorum*, 1768. Quoted from E. Schwalbe (1906).
6. Hirst, B. C. and G. A. Piersol. *Human monstrosities*. Philadelphia: Lea Brothers, 1891.
7. Holländer, E. *Wunder, Wundergeburt und Wundergestalt*. Stuttgart: F. Enke, 1921.
8. Hübner, H. *Die Doppelbildungen der Menschen und der Tiere*. Wiesbaden: J. F. Bergmann, 1911.
9. Lehmann, H. *In-vivo Teratogenitätsprüfung*. In Teratologie. Hers. Schumacher, G. -H., J. Fanghänel und T. V. N. Persaud. G. Fischer, 1992.
10. Licetus, F. *De monstribus. Editio novissima*. Amstelodami: Sumphibus Andreae Frisii, 1665.
11. Lycosthenes. *Prodigiorum ac ostentorum chronicon*, 1557. Quoted from E. Schwalbe (1906).
12. Merker, H. -J. *In-vitro Teratogenitätsprüfung*. In Teratologie. Hers. Schumacher G. -H., J. Fanghänel und T. V. N. Persaud. G. Fischer, Jena, 1992.
13. Münster, S. *Cosmographie*, 1544. Quoted from A. Sonderegger (1927).
14. Paré, A. *Opera chirurgica*. 4^o Cap. De monstribus et prodigiis. Frankfurt: Jacobus Fischer, 1612.
15. Persaud, T. V. N. *Umwelteratologie*. In Teratologie. Hers. Schumacher, G.-H., J. Fanghänel und T. V. N. Persaud. G. Fischer. Jena, 1992.
16. Schatz, F. *Die griechischen Götter und die menschlichen Missgeburten*. Wiesbaden: J. F. Bergmann, 1901.

17. Schumacher, G. H. *Monster und Dämonen*. Edition q. Verlags-GmbH, Berlin, 1993.
18. Schwalbe, E. *Allgemeine Mißbildungslehre*. Jena: G. Fischer, 1906.
19. Slipka, J. *Multiple pregnancies and conjoined twins in the history of Mesopotamia*. Plzen. Lĭk. Sborn., 31, (1968), 13–24.
20. Soemmering, S. T. v. *Abbildungen und Beschreibungen einiger Mißgeburten*. Mainz: Kurfürstl. Privilegierte Universitätsbuchhandlung, 1719.
21. Sonderegger, A. *Mißgeburten und Wundergestalten in Einblattgedrucken und Handzeichnungen des 16. Jahrhunderts*. Zürich, Leipzig, Berlin: Orell Füssli, 1927.
22. Spemann, H. *Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryo I-V*. Wilhelm Roux'Arch. Entwickl. Mech. Org. - Berlin, 43, (1918), 448–555.
23. Virchow, R. *Die siamesischen Zwillinge*. Berl. Klein. Wochenschr. - Berlin, 7, (1870), 165–168.
24. Vogt, H. *Das Bild des Kranken*. München. I. F. Lehmann, 1969.
25. Wilder, H. H. *Duplicate twins and monstres*. Amer. J. Anat. 3, (1904), 387–472.
26. Wolf, C. F. *Theoria generationis*. 1759. Quoted from E. Schwalbe (1906).
27. Witschi, E. Teratogenic effects from overripeness of the egg. In: *Congenital malformations*. Proc. 3rd. Int. Conference. Ed. By F. C. Frazer and A. Mc Kusick. Amsterdam, New York: Excerpta Medica, 1969.

Summary

Teratology is the science of congenital malformations. The incidence of birth defects amounts to 2–3%, but it doubles postnatal owing to the fact that many dysfunctions are not discernible at birth. Congenital malformations were already known in ancient cultures, records from Assyrian and Babylonian astrologists as well as from physicians and philosophers of the Hippocratic era are testifying it. In medieval times they were recognized as supernatural phenomena, terata, from what the term TERATOLOGY derived. In the eyes of the superstitious people affected still-borns were regarded as monster, symbol of devil or miracle. The foundation

of anatomy as a science by Vesalius marked the beginning of a reorientation. In the 17th century, when the age of enlightenment began, ideas concerning the origin of birth defects became more objective. Original studies dealing with congenital malformations became common in the 18th century. Fundamental discoveries made by microscopy placed Teratology on a truly scientific basis. Significant impetus was given to teratological research with the discovery of Gregg (1941) that German measles (rubella virus) of pregnant women caused birth defects in the embryo and the contergan disaster (1959–1962). Congenital malformations originate from genetic factors (single gen defects and chromosomal aberrations) and environmental factors, such as radiation, drugs, chemicals and infectious agents. The susceptibility of teratogen depends on the period of embryonal development, which is classified into gametogenesis, blastogenesis, embryogenesis and fetogenesis. The Food and Drug Administration of the USA published guidelines for teratogenetic testing (1966). There are in-vivo and in-vitro-test programmes, the latter became of increasing importance owing to the large number of chemicals to be tested and the activities of opponents against animal experiments. Although great advances were made, the problem remained to transfer results from in-vivo and in-vitro tests to the constitution of man without risk.

Corresponding to:

Prof. Dr. sc. med., Dr. med. dent. Gert-Horst Schumacher
Department of Anatomy and Histology
Faculty of Medicine, University of Latvia
 Raiņa bulvāris 19
Rīga, LV-1586

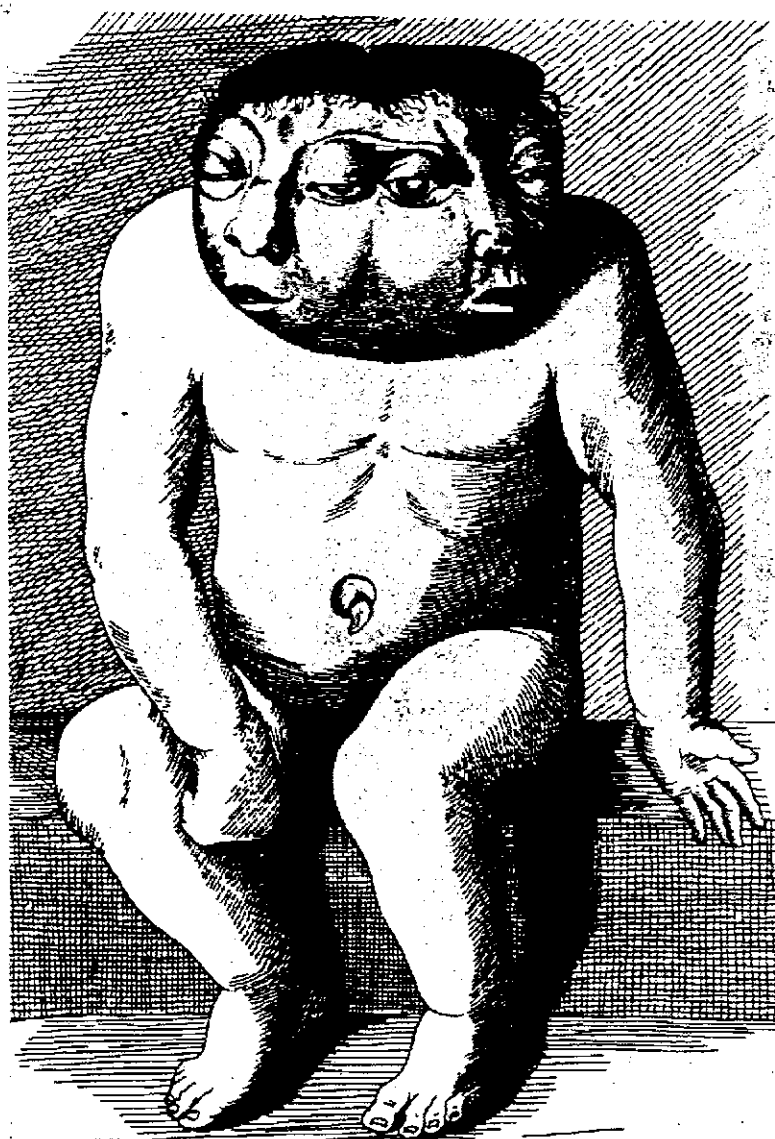


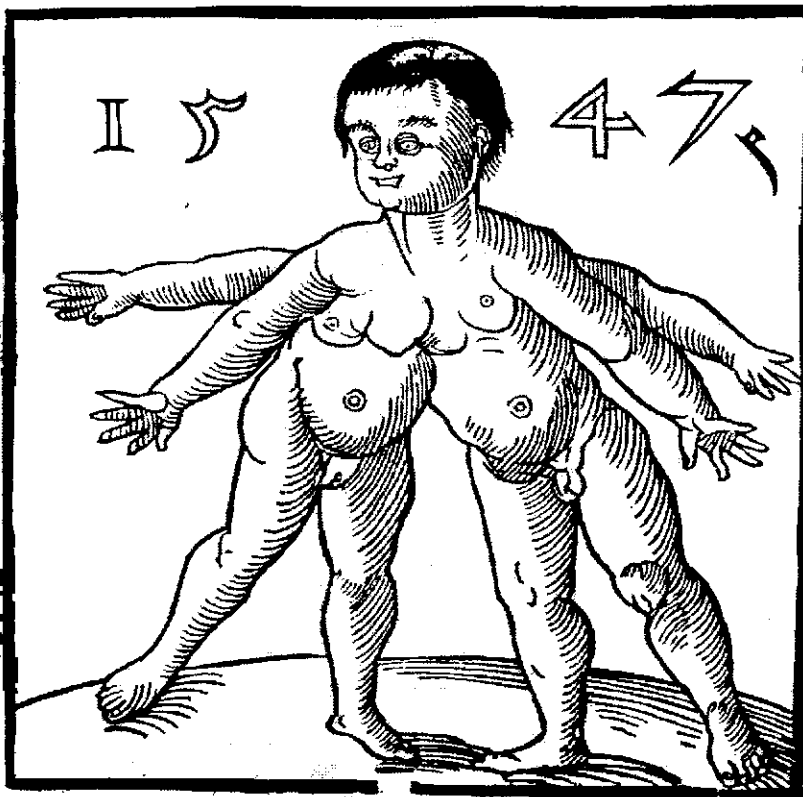
Fig. 1. Double-faced monster (Diprosopie) from Soemmering (1791).



Fig. 2. Wormser twins (*Craniopagus frontalis*) woodcut 1495 from S. Brant.

Diese gegenwertig wunderberlich Kindsgewure mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert

und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert



Die 2.ue mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert

Die 2.ue mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert
 und mit zweyen herten x ist zu 2.uen im Lidenlaude/ ademer von Andoff/ bey nahent hundert

Fig. 3. Löwenener twins (*Junctio lateralis superior*), leaflet 1547, Kupferstichkabinett, Berlin.



Abbildung
 eines Türkischen Bogenschützen so in
 Corea beyden letzten treffen zu Land lebendig
 gefangen worden 1640.

Fig 4. Turkish archer (Dicephalus), leaflet 1697, from Holländer (1921).



Fig. 5. Lazarus and Babtista Coloredo (*Junctura thoracoepigastrica parasitica*), leaflet 1645.

LIELLOPU OLNĪCU DZELTENĀ ĶERMEŅĀ MORFOFUNKCIONĀLS RAKSTUROJUMS GRŪSNĪBAS UN CISTVEIDĪGĀS DEĢENERĀCIJAS LAIKĀ

Regīna Tamane¹, Māra Pilmane², Aleksandrs Jemeljanovs³

^{1,3}Latvijas Lauksaimniecības universitāte, Zinātnes centrs "SIGRA"/Latvia
University of Agriculture, Research Centre "Sigra",
NR 1 Institūta Str., Sigulda LV 2150

²Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Anatomijas un histoloģijas katedra
University of Latvia, Faculty of Medicine,
Department of Anatomy and Histology, Raiņa bulvāris 19, Rīga LV 1586

There are at present in the scientific literature several investigations about number and localization of PR Rec in steroid cells of rats' and macaques' corpus luteum, but they are poorly about progesterone receptors' expression in corpus luteum of other animals. The aim of our work was morphofunctional characterization of PR Rec and mRNA expression in steroid cells of bovine corpus luteum graviditacionis and in tissue of cystic degeneration of ovary in cows. Investigation of cows' corpus luteum cells progesterone receptors and mRNA expression were done in 43 animals' ovum histochemically by using of biotin streptavidin immunohistochemical method. Results indicated on gradual decline of progesterone receptors and mRNA expression in cells of corpus luteum during pregnancy and irregular expression of progesterone receptors and mRNA in cells of luteal cysts. Strong correlation between progesterone receptors' expression and mRNA expression was detected statistically in corpus luteum graviditacionis.

Atslēgas vārdi: Progesterone receptors, mRNA, corpus luteum, histochemistry, immunohistochemistry, cows.

Ievads

Dzeltenais ķermenis (corpus luteum, CL) ir zīdītāju olnīcās periodisku laiku funkcionējošs dziedzeris, kura galvenā funkcija ir hormona progesterona (PR) sekretēšana. Progesterons regulē dzimumcikla fizioloģiskās norises un nodrošina sekmīgu grūsnības gaitu. Pētījumi apliecina, ka CL ražotais PR ir nepieciešams gan ovulācijai, gan luteinizācijai, gan arī pašu luteālo struktūru pastāvēšanai un funkcionēšanai, jo PR nosaka CL funkcionālās homeostāzes saglabāšanos agrīnās grūsnības laikā, nomācot luteālo šūnu apoptozi (Rueda et al., 2000; Ottander et al., 2000). Nepietiekama dzeltenā ķermeņa darbība agrīnās grūsnības laikā var negatīvi ietekmēt augļa attīstību un tā spēju ražot γ interferonu, kurš nepieciešams luteolīzes novēršanai (Bazer et al., 1997; Hansen et al., 1999; Mann et al., 1999). Progesterona koncentrācijas pazemināšanās var paaugstināt dzeltenā ķermeņa jutīgumu uz prolaktīnu, kurš ierosina luteālo šūnu apoptozi (Kuranaga et al., 2000). Savukārt, pirmsovlācijas prolaktīna un progesterona koncentrācijas pieaugums ir nozīmīgi dzeltenā ķermeņa regresijā (Gaytan et al., 2000). Tas apliecina, cik svarīga ir dzeltenā ķermeņa sekretorā aktivitāte, no kuras atkarīga gan normāla olnīcu funkcionēšana, gan grūsnības sekmīga saglabāšanās. Dzeltenā ķermeņa funkcionālo aktivitāti raksturo intracelulāro progesterona receptoru (Pr Rec) ekspresija un mRNS (matricas ribonukleīnskābes) klātbūtne dzeltenā ķermeņa steroīdajās šūnās. Interesanti, ka cilvēka olnīcu CL spēj intracelulāri sintezēt gan PR-A receptoru veidu, gan PR-B receptoru veidu, īpaši agrīnajā un vidējā sekretorajā CL fāzē. Turklāt progesterons pats regulē PR-A un PR-B sintēzi (Misao et al., 1998).

Zinātniskajā literatūrā ir pretrunīgi dati par liellopu olnīcu CL PR receptoru daudzumu un lokalizāciju. Arī govju CL gan mazajās, gan lielajās luteālajās šūnās ir konstatēti PR Rec (Rueda et al., 2000). Tomēr nav datu par PR Rec daudzumu un lokalizāciju šūnās dažādās cikla fāzēs (CL dažādās attīstības fāzēs) grūsnām un negrūsnām govīm. Tāpat mums pieejamajā literatūrā neatradām datus par to, kā mainās PR Rec daudzums dažādu olnīcu saslimšanu gadījumos. Tādēļ mūsu darba mērķis bija morfofunkcionāla dzeltenā ķermeņa izpēte klīniski veselu Latvijas brūnās šķirnes govju grūsnības un olnīcu cistveidīgās deģenerācijas laikā, nosakot progesterona receptoru un mRNS ekspresijas intensitāti govju olnīcu dzeltenā ķermeņa steroīdajās šūnās.

Materiāls un metodes

Mūsu darbā tika izmantoti 43 govju olnīcu dzeltenie ķermeņi. 36 bija grūsnības dzeltenie ķermeņi, kas iegūti no grūsnām govīm no 1. līdz 6. grūsnības mēnesim, bet 7 bija luteālās cistas. No visiem mūsu pētījumā ietvertajiem govju olnīcu grūsnības dzeltenajiem ķermeņiem 5 bija 1. grūsnības mēneša dzeltenie ķermeņi, 4 bija 2. grūsnības mēneša dzeltenie ķermeņi, 14 bija 3. grūsnības mēneša dzeltenie ķermeņi, 8 bija 4. grūsnības mēneša dzeltenie ķermeņi, 5 bija 5. grūsnības mēneša dzeltenie ķermeņi, 1 bija 6. grūsnības mēneša dzeltenais ķermenis. Materiāls tika iegūts no Jelgavas gaļas pārstrādes uzņēmumā nokautiem dzīvniekiem. Kontrolei izmantojām 5 negrūsnu govju olnīcu dzeltenos ķermeņus.

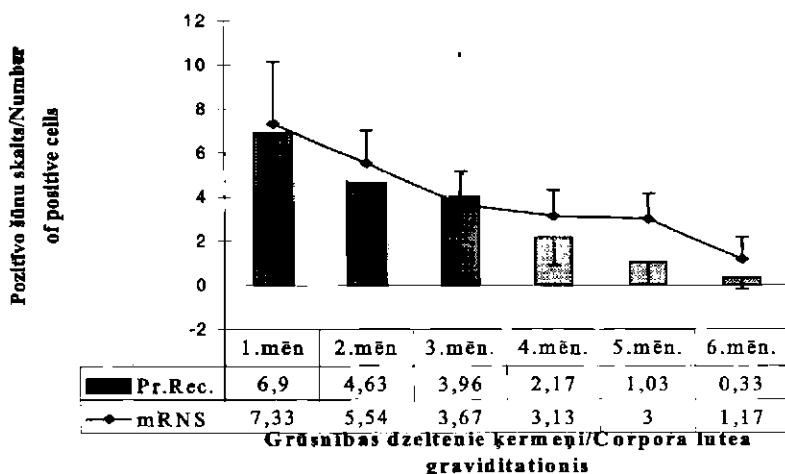
Iegūtie dzelteno ķermeņu audi tika fiksēti Stefanīni šķīdumā (2% formaldehīda, 0,5% pikrīnskābes šķīdums 0,1 M fosfātu buferī, pH 7,2). Fiksatora šķīduma izskalošanai no audiem tika lietots tiroīdbufera šķīdums (fosfātu buferis + saharoze, pH 7,4). Pēc audu dehidratācijas pieaugošas koncentrācijas spirta šķīdumos audu gabaliņi tika ieguldināti parafinā. Parafinā ieslēgtie CL audu bloki ar mikrotomu tika griezti 6–7 μm biezumā. Progesterona receptoru iezīmēšanai lietojām biotīna streptavidīna kompleksa imūnhistoķīmisko metodi pēc Traish un Wotiz (Rabbit Anti-Human Progesterone Receptor, darba atšķaidījums 1:25, Dako, Dānija; Traish A. M., Wotiz H. H., Dānija, 1990). Kā kvantitatīvā metode nukleīnskābju aktivitātes noteikšanai tika lietota preparātu krāsošana ar metilēnzaļo pironīnu pēc Unna-Brašē metodes (Меркулов, 1969; Саркисов, 1996).

Rezultāti

Liellopu CL steroīdajās šūnās progesterona receptoru ekspresija samazinājās, grūsnībai pieaugot (skat 1. graf.).

PR Rec ekspresija grūsnības CL luteocītos statistiski ticami samazinājās jau periodā no pirmā līdz otrajam grūsnības mēnesim ($p < 0,05$; A zīm.). Periodā no otrā līdz trešajam grūsnības mēnesim progesterona receptoru ekspresija būtiski nemainījās. Atkārtotu statistiski ticamu receptoru samazināšanos vērojām grūsnības CL luteocītos periodā no trešā uz ceturto grūsnības mēnesi, kā arī no ceturta uz piekto grūsnības mēnesi ($p < 0,05$; B zīm.). Arī mRNS ekspresija grūsnības

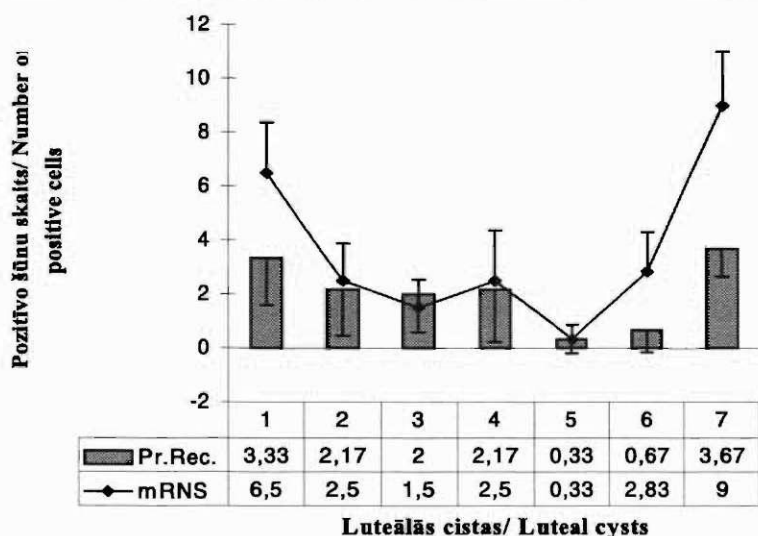
dzeltēno ķermeņu steroīdajās šūnās, attīstoties un turpinoties grūsnībai, samazinājās, taču bez statistiskas ticamības un pakāpeniski (skat. 1. graf. ; E zīm.). Būtiska mRNS ekspresijas samazināšanās bija vērojama CL šūnās tikai periodā no piektā uz sesto grūsnības mēnesi ($p < 0,05$; E zīm.). Starp progesterona receptoru ekspresiju un mRNS ekspresiju grūsnības dzeltēno ķermeņu steroīdajās šūnās atradām ciešu lineāru korelāciju ($r=0,96$)



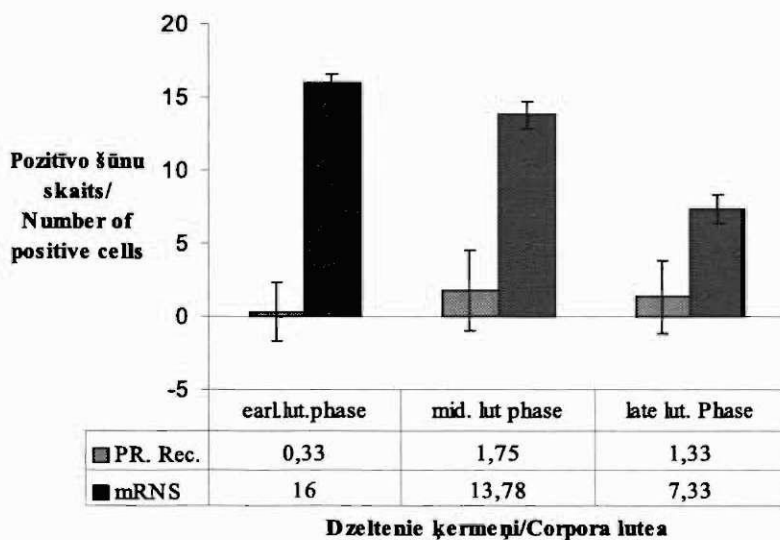
1. grafiks. Govs olnīcu grūsnības dzeltēnā ķermeņa progesterona receptoru un mRNS ekspresijas grafisks attēlojums

Kontrolei izmantoto vidējās luteālās fāzes dzeltēno ķermeņu progesterona receptoru ekspresija bija analoga trešā un ceturtā grūsnības mēneša dzeltēno ķermeņu šūnu progesterona receptoru ekspresijai. Tomēr šūnu mRNS ekspresija krietni pārsniedza pat pirmā mēneša grūsnības dzeltēno ķermeņu mRNS ekspresiju steroīdajās šūnās (skat. 3. graf.).

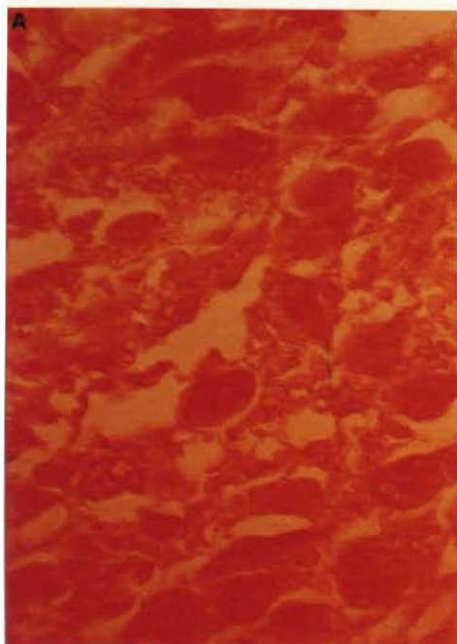
Luteālo cistu steroīdajās šūnās konstatētā progesterona receptoru ekspresija svārstījās no $0,33 \pm 0,52$ pozitīvām šūnām redzes laukā līdz pat $3,67 \pm 1,03$ pozitīvām šūnām redzes laukā (C–D zīm.). mRNS ekspresiju novērojām attiecīgi no $0,33 \pm 0,52$ līdz $9,00 \pm 2,00$ pozitīvām šūnām redzes laukā (skat. 2. graf.; G zīm.). Starp abiem lielumiem trijās cistās bija vāja pozitīva lineāra korelācija ($r_1=0,49$; $r_2=0,38$; $r_4=0,14$), divās vāja negatīva lineāra korelācija ($r_5=-0,5$; $r_7=-0,19$), vienai cistai konstatējām vidēji ciešu lineāru korelāciju ($r_6=0,61$), bet vienai cistai starp abiem parametriem bija cieša lineāra sakarība ($r_3=0,94$).



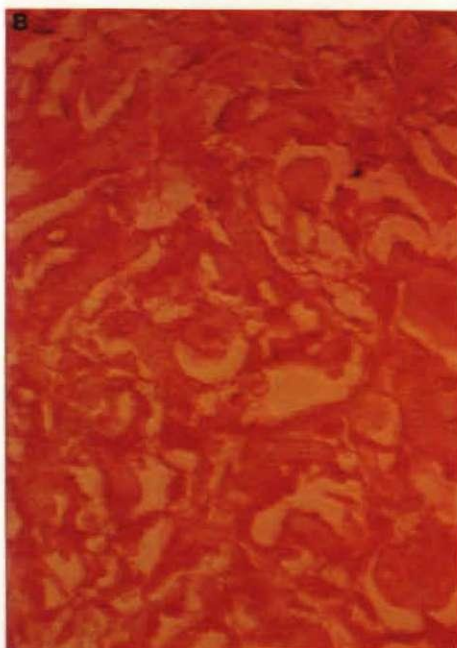
2. grafiks. Govs cistiski deģenerētu olnīcu progesterona receptoru un mRNS ekspresijas luteālajās šūnās grafisks attēlojums



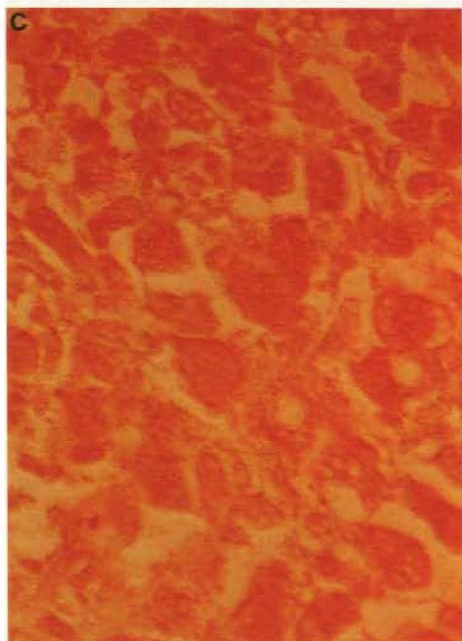
3. grafiks. Govs olnīcu cikliskā dzeltenā ķermeņa progesterona receptoru un mRNS ekspresijas grafisks attēlojums



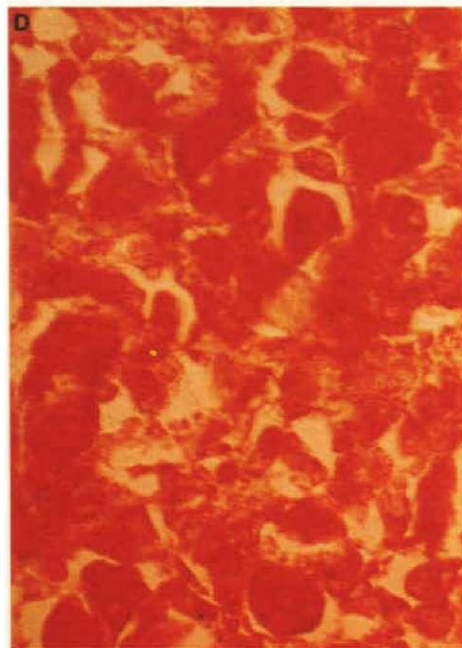
A) 1 mēneša grūsniņas dzeltenā ķermeņa luteālo šūnu kodoli un citoplazma uzrāda PR Rec aktivitāti (X400)



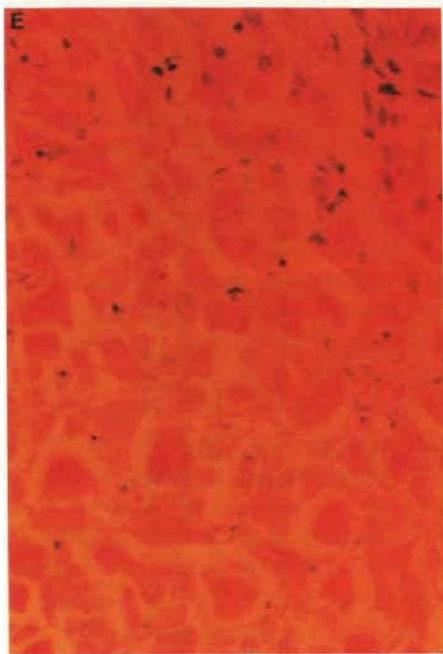
B) 6 mēnešu grūsniņas dzeltenais ķermenis. Tikai retu luteālo šūnu kodoli satur PR Rec (X400)



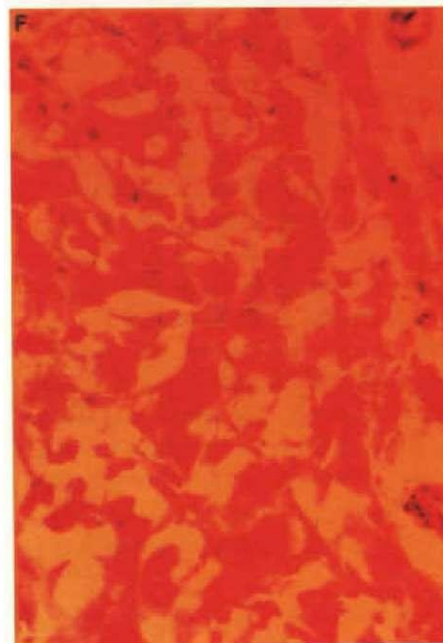
C) *PR Rec* trūkums luteālās cistas šūnās (X400)



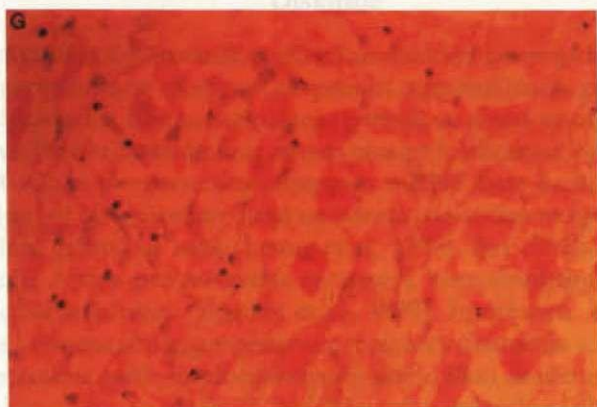
D) *PR Rec* bagātīgs daudzums luteālās cistas šūnās (X400)



E) 2,5 mēnešu grūsības dzeltenā ķermeņa luteocītos vērojama izteikta mRNS aktivitāte (X 400)



F) 6 mēnešu grūsības dzeltenais ķermenis. Izteiktu mRNS aktivitāti neatrod (X400)



G) Atsevišķos luteālās cistas luteocītos atrodama vāja mRNS aktivitāte (X400)

Diskusija

Savā pētījumā konstatējam grūsnības dzeltenā ķermeņa šūnās samērā strauju progesterona receptoru ekspresijas samazināšanos, grūsnībai pieaugot. Būtiska PR Rec samazināšanās periodā no pirmā uz otro grūsnības mēnesi varētu tikt izskaidrota ar aizvien pieaugošo placentas lomu grūsnības saglabāšanā, jo progesterona receptoru mRNS aitas karunkulu audos lokalizējas jau 30. grūsnības dienā un nomāc oksitocīna receptoru ekspresiju agrīnās grūsnības laikā (Leung et al., 1998). Arī cilvēka placentā ir konstatēti A tipa progesterona receptori, kuru daudzums samazinās, grūtniecībai attīstoties (Shanker et al., 1999). Interesanti, ka grūsnības dzeltenā ķermeņa šūnās, progesterona receptoru ekspresijai strauji samazinoties grūsnības gaitā, morfofunkcionāli aktīvo šūnu daudzums samazinās tikai pakāpeniski un praktiski saglabājas visu grūsnības laiku. Tāpat tas notiek arī cikliskajā dzeltenajā ķermenī – augsts mRNS līmenis saglabājas arī luteālās regresijas laikā, kad progesterona koncentrācija un progesterona receptoru ekspresija samazinās. Šis fakts liecina par PR Rec un mRNS asinhronu regulāciju (Duffy et al., 1995). Tomēr cilvēka dzeltenajā ķermenī vēlīnā sekretorā fāzē progesterona receptoru mRNS līmenis ir būtiski zemāks nekā agrīnā un vidējā sekretorā fāzē, kas savukārt norāda uz dzimumhormonu lokālo lomu dzeltenā ķermeņa funkcionēšanas laikā (Misao et al., 1998; Misao et al. 1998) un atbilst arī mūsu pētījuma datiem. mRNS ekspresija daudz izteiktāka bija grūsnības pirmajā mēnesī, nekā grūsnības otrajā pusē. Atšķirībā no cikliskā dzeltenā ķermeņa, kura šūnās vislielākā progesterona receptoru ekspresija ir vērojama vidējā luteālā fāzē (Duffy et al., 1995; Hid-Petito et al., 1997), grūsnības dzeltenā ķermeņa šūnās gan progesterona receptoru, gan mRNS visizteiktākā ekspresija ir grūsnības sākumā, kas, iespējams, norāda faktorus, kas, ciklam beidzoties, tomēr neļauj sākties šūnu apoptozei un tālāk sekojošai dzeltenā ķermeņa regresijai. Viens šāds faktors ir aprakstīts – tas ir interferons, ko normāli attīstīties embrijs sāk producēt ap 14-to grūsnības dienu (Hansen et al., 1999; Mann et al., 1999).

Olnīcu cistiski deģenerētos audos konstatējam lielu neviendabīgumu. No visām cistām tikai vienas cistas šūnas bija morfofunkcionāli izteikti aktīvas un tajās mēs konstatējam izteiktu progesterona receptoru ekspresiju. Piecām cistām bija raksturīgs perēkļveida aktīvo šūnu izvietojums, bet vienas cistas šūnas morfofunkcionālo aktivitāti neuzrādīja. Šie mūsu dati saskan ar Odore et al. (1999) veikto pētījumu par korelāciju starp olnīcu un hipofizāro receptoru statusu. Tādējādi jebkuras modifikācijas šajā saiknē var nozīmīgi ietekmēt olnīcu cistu veidošanās patoģenēzi.

Secinājumi

1. Grūsnības dzeltenā ķermeņa steroīdajās šūnās progesterona receptoru ekspresija strauji samazinās, grūsnībai progresējot, kamēr mRNS ekspresija samazinās pakāpeniski.
2. Starp progesterona receptoru un mRNS ekspresiju grūsnības dzeltenā ķermeņa šūnās pastāv cieša lineāra korelācija.
3. Olnīcu cistiski deģenerēto audu šūnu morfofunkcionālajai aktivitātei raksturīgs nevienmērīgums un perēkļveidīgs aktīvo šūnu izvietojums.

Literatūra

1. Bazer F. W., Spencer T. E., Ott T. L. (1997) Interferon tau: a novel pregnancy recognition signal. *American Journal of Reprod. Immunology*, 37 (6), 412–20.
2. Duffy D. M., Stouffer R. L. (1995) Progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the primate corpus luteum during the menstrual cycle: possible regulation by progesterone. *Endocrinology*, 136 (5), 1869–76.
3. Duffy D. M., Wells T. R., Haluska G. J., Stouffer R. L. (1997) The ratio of progesterone receptor isoforms changes in the monkey corpus luteum during the luteal phases of the menstrual cycle. *Biol. Reprod.*, 57 (4), 693–9.
4. Gaytan F., Morales C., Bellido C., Aguilar R., Millan Y., Martin De Las Mulas Sanchez–Criado J. E. (2000) Progesterone on an oestrogen background enhances prolactin – induced apoptosis in regressing corpora lutea in the cyclic rat: possible involvement of luteal endothelial cell progesterone receptors. *Journal of endocrinology*, 165 (3), 715–24.
5. Hansen T. R., Austin K. J., Perry D. J., Pru I. K., Teixeira M. G., Johnson G. A. (1999) Mechanism of action of interferon-tau in the uterus during early pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility Suppl.*, 54, 329–39.
6. Hid–Petito S., Fazleabas A. T. (1997) Expression of steroid receptors and steroidogenic enzymes in the baboon (*Papio anubis*) corpus luteum during the menstrual cycle and early pregnancy. *Journal of Clin. Endocrinol. Metab.*, 82 (3), 955–62.
7. Kuranaga E., Kanuka H., Hirabayashi K., Suzuki M., Nishihara M., Takahashi M. (2000) Progesterone is a cell death suppressor that down-regulates Fas expression in rat corpus luteum. *FEBS Lett.*, 466(2–3), 279–82.

8. Leung S. T., Reynolds T. S., Wathes D. C. (1998) Regulation of oxytocin receptor in the placentome capsule throughout pregnancy in the ewe: the possible role oestradiol receptor, progesterone receptor and aromatase. *Journal of Endocrinology*, 158(2), 173–81.
9. Mann G. E., Lammig G. E., Robinson R. S., Wathes D. C. (1999) The regulation of interferon-tau production and uterine hormone receptors during early pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility Suppl.*, 54, 317–28.
10. Misao R., Nakanishi Y., Iwagaki S., Fujimoto J., Tamaya T. (1998) Expression of progesterone receptor isoforms in corpora lutea of human subjects: correlation with serum oestrogen and progesterone concentrations. *Mol. Hum. Reprod.*, 4 (11), 1045–52.
11. Misao R., Nakanishi Y., Fujimoto J., Tamaya T. (1998) Steroid receptor mRNA levels in human corpus luteum. *Horm. Res.*, 50(3), 155–9.
12. Odore R., Re G., Badino P., Donn A., Vigo D., Biolatti B., Girardi C. (1999) Modifications of receptor concentrations for adrenaline, steroid hormones, prostaglandin F2 alpha and gonadotropins in hypophysis and ovary of dairy cows with ovarian cysts. *Pharmacol. Res.*, 39(4), 297–304.
13. Ottander U.; Hosokawa K.; Liu K.; Bergh A.; Ny T.; Olofsson JI. (2000) A putative stimulatory role of progesterone acting via progesterone receptors in the steroidogenic cells of the human corpus luteum. *Biol. Reprod.*, 62 (3), 655–63.
14. Ottander U., Leung C. H., Olofsson J. I (1999) Functional evidence for divergent receptor activation mechanisms of luteotrophic and luteolytic events in the human corpus luteum. *Mol. Hum. Reprod.*, 5 (5), 391–5.
15. Rueda B. R., Hendry I. R., Hendry III W. J., Stormshak F., Slayden O. D., Davis J. S. (2000) Decreased progesterone levels and progesterone receptor antagonists promote apoptotic cell death in bovine luteal cells. *Biol. Reprod.*, 62 (2), 269–76.
16. Takehana K., Abe M., Yamada O., Iida-Abe M., Abe-Ishioaka N., Hiraga T., Iwasa K., Hiratsuka T. (1997) Morphological Study of Bovine Pregnant Corpus luteum Cells. *Anat. Histol. Embriol.*, 26, 231–5.
17. Tamane R., Jemeljanovs A., Pilmane M., (2000) Liellopu olnīcu dzeltenā ķermeņa morfofunkcionāls raksturojums dzimumcikla laikā. *Starptautiskās zinātniskās konferences "Veterinārmedicīnas aktualitātes" raksti*, 213–218.
18. Меркулов Г. А. (1969) Курс патологической техники. Ленинград: Медицина, 424 с.
19. Саркисов Д. С., Петров Ю. Л. (1996) Руководство врачей и лаборантов. Микроскопическая техника. Москва: Мир, 544 с.

Kopsavilkums

Progesterona receptoru ekspresija olnīcu dzeltenajā ķermenī ir plaši pētīta cilvēkveidīgajiem pērtiķiem un žurkām, bet maz ir pētījumu par citiem dzīvniekiem. Mūsu darba mērķis bija morfofunkcionāla dzeltenā ķermeņa izpēte klīniski veselu govju grūsnības un cistveidīgās deģenerācijas laikā, nosakot progesterona receptoru un mRNS ekspresiju dzeltenā ķermeņa steroīdajās šūnās. Pētījumā tika izmantoti 43 govju un telišu olnīcu dzelteno ķermeņu audu paraugi, kuros progesterona receptori tika noteikti, izmantojot biotīna streptavidīna imūnhistokīmisko metodi, bet mRNS iezīmēšanai tika izmantota Unna Brašē metode. Iegūtie rezultāti norāda uz pakāpenisku gan progesterona receptoru, gan mRNS ekspresijas samazināšanos dzeltenā ķermeņa steroīdajās šūnās grūsnības laikā un uz nevienmērīgu progesterona receptoru un mRNS ekspresiju olnīcu cistiski deģenerēto audu šūnās. Starp abiem parametriem grūsnības dzeltenā ķermeņa šūnās tika konstatēta cieša, pozitīva, lineāra korelācija.

Korespondence:

Institūta iela 1, Sigulda LV 2150

Tālr: 7976654

Fax: 7976655

e-mail: sigra@lis.lv

PROFESORS PAULS STRADIŅŠ MEDICĪNAS FAKULTĀTES DEKĀNA POSTENĪ¹

Arnis Viksna

LU Medicīnas fakultāte

In this paper on the basis of data from 5 archive documents the work of the famous Latvian doctor professor Pauls Stradiņš (1896–1958) as a Dean of Faculty of Medicine (October 16, 1944 – September 1, 1946), is analysed. During his “deanship” the Faculty work after the war ravages was established, the new tutor collective was organized to teach students, the number of students was increased in the Faculty, the scientific investigations were renovated, the problems of teaching rooms and supply with technical equipment was partly solved, and finally – stable basis of the Faculty ongoing work was developed. However, under the intervention of the soviet high school traditions and after a hard work of permanent overwork for two years long P. Stradiņš left the post of the Dean.

Plašajā literatūras klāstā, kas veltīts izcilā latviešu mediķa profesora Paula Stradiņa (1896–1958) dzīvei un darbībai, allaž tiek uzsvērts, ka viņa mūža visdarbīgākais posms ir bijuši tieši pirmie pēckara gadi, kad līdzās daudziem citiem viņš ieņēma LVU Medicīnas fakultātes dekāna posteni un paveica milzu darbu medicīnas zinātnes un izglītības saglabāšanā un atjaunošanā Latvijā. Šo laikposmu J. Stradiņš pilnīgi pamatoti nosauc par sava tēva “mūža sabiedriskās darbības apogeju”¹.

Diemžēl, biogrāfiskajā un enciklopēdiskajā literatūrā ir stabili ieviesies neprecīzs datējums, ka dekāna posteni P. Stradiņš ieņēmis no 1944. līdz 1947. gadam (pareizi – līdz 1946. gadam), kas jau dod netiešu norādi tam, ka profesoram veltītās publikācijas ne vienmēr ir balstītas uz pietiekami rūpīgu dokumentu izpēti.

Šī ziņojuma mērķis ir mēģināt iekonturēt dažas svarīgākās aprises Medicīnas fakultātes gaitā tajos pāris gados, kad dekāns bija P. Stradiņš, balstoties galvenokārt uz līdz šim zinātniskajā literatūrā maz vai tikpat kā nemaz neizmantotiem un citētiem dokumentiem.

* Referāts LU 58. Zinātniskajā konferencē 2000. gada 2. februārī.

¹ Stradiņš J., Arons K. Ē., Viksna A. (1996) *Tāds bija mūsu laiks...* Rīga, 164. lpp.

Avotu bāzi veido piecu arhīvu – Latvijas Valsts vēstures arhīva (LVVA), Latvijas Valsts arhīva (LVA), bij. LKP CK Partijas vēstures arhīva (LVA PA), LU arhīva un LMA arhīva dokumenti, kas vietumis sastatīti ar publicētiem datiem.

Hronoloģiski aptverts laikposms no 1944. gada 16. oktobra līdz 1946. gada 1. septembrim ar nelielām nobīdēm uz priekšu vai atpakaļ.

Par Medicīnas fakultātes dekāna vietnieku (būtībā – dekāna atvietotāju) P. Stradiņš tika iecelts ar Universitātes Rīgā rektora vietas izpildītāja profesora Augusta Ķešāna (1881–1954) 1944. gada 4. oktobra rīkojumu ar atpakaļejošu datumu jau no 27. septembra². Tādējādi tika nodrošināta fakultātes vadības un struktūras pārmantojamība varas pārejas laikā, kas iestājās 13. oktobrī, Sarkanajai armijai ienākot Rīgā.

Savukārt ar LVU rektora Matveja Kadeka (1897–1950) pirmo pavēli 1944. gada 5. novembrī P. Stradiņš tika iecelts par Medicīnas fakultātes dekānu atkal ar atpakaļejošu datumu no 16. oktobra³.

Visbeidzot, pēc personīga lūguma ar LVU rektora 1946. gada 13. augusta pavēli P. Stradiņš tika atbrīvots no dekāna posteņa ar 1. septembri⁴, viņa vietā ieceļot profesoru Aleksandru Šmitu (1892–1978).

Tātad dekāna pienākumus P. Stradiņš pildīja nepilnus divus gadus, kuru laikā pirmais un visneatliekamākais uzdevums bija fakultātes pilnvērtīga atjaunošana un turpmākas sekmīgas darbības nodrošināšana. Tas bija grūti paveicams darbs, jo, vācu varai sabrūkot un baidoties no sarkanā terora, gandrīz vai visi Medicīnas fakultātes mācībspēki bija izlēmuši doties svešatnē. Arī vairums studentu mācības bija pārtraukuši, toties mācību bāzes no kara postījumiem bija cietušas relatīvi niecīgi. Turklāt pastāvēja ideoloģiski priekšraksti universitāti nekavējoties pārveidot padomju augstskolā, kam gan reālā praktiskā ikdienas darbā P. Stradiņš uzmanību pievērsa maz, par ko vēlāk samaksāja rūgtu cenu.

Mācībspēku piesaiste fakultātei, kā liecina saglabājusies dokumentācija, norisa šādā veidā. Vispirms tika izdotas pavēles par četrus mācībspēkus apstiprināšanu, kas bija ieradušies vai atgriezušies no Krievijas: 1944. gada 23. novembrī par docentu psihiatrijā (bez zinātniska grāda) tika iecelts Rūdolfs Krūmiņš (1904–1982), 1. decembrī – par Tiesu medicīnas katedras vadītāju un profesori Elizabete Jakovļeva (1892–1955)

² LVVA, 7427. f., 7. apr., 3. l., 45. lp.

³ LU arhīvs, 10. apr., 26. l., 1. lp.

⁴ LMA arhīvs, 7. apr., 901. l., 17. lp.

un par asistentu Augusts Kalniņš (1894–1986), 5. decembrī – par asistentu Konstantīns Kalnbērzs (1893–1960)⁵; abi pēdējie iesaistījās Hospitalās terapijas katedras darbā.

Sekoja katedru aizvietošana ar pagaidu vadītājiem 1944. gada 11. decembrī, kas veidoja šādu ainu:

- profesors P. Stradiņš – Vispārējās ķirurģijas, Fakultātes ķirurģijas, Hospitalās ķirurģijas, Kara ķirurģijas, Ķirurģiskās stomatoloģijas, Topogrāfiskās anatomijas, Mikrobioloģijas, Patologanatomijas, Patofizioloģijas, Iekšējīgo slimību prope-deitikas, Rentgenoloģijas, Dzemdniecības un ginekoloģijas, Bērnu slimību katedra;
- docents Jānis Vilde (1900–1971) – Nervu slimību, Anatomijas, Histoloģijas, Ādas un venerisko slimību katedra;
- profesors Jānis Miķelsons (1888–1952) – Hospitalās terapijas, Fizioloģijas, Bioķīmijas katedra;
- profesors Jānis Maizīte (1883–1950), kura pamatdarba vieta bija Ķīmijas fakultāte – Farmakoloģijas, Higiēnas katedra;
- docente Marta Vīgante (1900–1966) – Fakultātes terapijas, Infekcijas slimību katedra;
- docents Kārlis Balodis (1889–1964) – Acu slimību, Ausu, kakla un deguna slimību katedra;
- docents Dominīks Kalvelis (1903–1988) – Terapeitiskās stomatoloģijas, Ortopēdiskās stomatoloģijas katedra;
- docents R. Krūmiņš – Psihiatrijas katedra⁶.

No šī saraksta noprotams, ka 29 katedras tika sadalītas starp 8 mācībspēkiem, turklāt viens bija pieaicināts no citas fakultātes (J. Maizīte), bet dekāns vienlaikus vadīja vai pārraudzīja 13 katedras⁷, kas apliecina lielās grūtības, kuras nācās pārvarēt fakultātei (citētā pavēlē nav minēta profesore un katedras vadītāja E. Jakovļeva).

Pēc tam 1944. gada 22. decembrī tika apstiprināti mācībspēki, kas fakultātē strādājuši nepārtraukti (proti, arī vācu varas laikā) un kuru pavisam bija 15:

- profesori J. Maizīte, J. Miķelsons, P. Stradiņš;
- docenti K. Balodis, D. Kalvelis, M. Vīgante, J. Vilde;

⁵ LU arhīvs, 10. apr., 26. l., 4., 8. lp.

⁶ Turpat, 27. l., 7. lp.

⁷ Šajā gadījumā P. Stradiņš ievēroja Medicīnas fakultātē pirms kara pastāvošo kārtību – līdz vakances aizpildīšanai par katedras vadību formālu atbildību uzņemas dekāns.

- lektori Eduards Kalniņš (1903–1991), Ida Leja (1906–1976), Alvīne Pāvule (1910–1975), Zenta Tiļļa (1900–1960);
- asistenti Herberts Andersons (1919–1968), Tihons Bielijs (1911–?), Hermanis Saltups (1901–1968)⁸.

Visbeidzot, 1944. gada 30. decembrī ar rektora pavēli tika apstiprināti Medicīnas fakultātes jaunpienākušie mācībspēki (vecākie lektori, lektori, asistenti un viens docents, kopskaitā 40), kuri visi darbu reāli bija uzsākuši nedaudz agrāk, un, proti,

- ar 16. oktobri – Mērija Lūre (Zīle, 1919–?);
- ar 22. oktobri – Olga Jirgensone (1905–?);
- ar 23. oktobri – Šleims Hercbergs (1909–1954);
- ar 27. oktobri – Augusts Krūmiņš (1893–1965);
- ar 3. novembri – Ella Bieziņa (1898–1988), docents Aleksandrs Bieziņš (1897–1975), Kārlis Brutāns (1904–?), Gedimins Ebels (1895–1967), Rūdolfs Grīnbergs (1899–1963), Elmārs Hercfelds (1908–1984), Oskars Jansons (1899–?), Marija Kāpostiņa (Lasmane, dz. 1916), Berta Kļaviņa (1910–1999), Kārlis Lencbergs (1903–1979), Alfrēds Līventāls (1906–1975), Zālamans Magiļņickis (1903–1990), Ērika Prūse (Zadiņa, dz. 1922), Artūrs Rocēns (1907–1988), Jēkabs Romans (1886–1953), Ksenija Skulme (1893–1967), Kārlis Tiesnieks (1893–1953), Staņislavs Tīmenieks (dz. 1913), Marta Vasule (1916–1988), Mirdza Vesele (dz. 1915), Ārija Vilciņa (Birmsone, 1918–1986), Osvalds Zvirbulis (1898–?);
- ar 4. novembri – Bērs Kaplans (1912–1990);
- ar 8. novembri – Vladimirs Kosinskis (1908–1959)
- ar 14. novembri – Serafims Agureikins (1904–1980), Ernests Apse–Apsītis (1898–1980), Ērika Cēsniņa (1914–1978), Jūlijs Tāvars (1893–1959);
- ar 16. novembri – Minna Mazkalniņa (1892–1956);
- ar 17. novembri – Visvaldis Cēsnieks (1919–?);
- ar 1. decembri – Grigorijš Lemperts (1906–1980), Roberts Šiliņš (1888–1964);
- ar 2. decembri – Aina Damberga (1914–1971), Otilija Meķe (1903–?), Milda Neimane (1896–1986).

⁸ LU arhīvs, 10. apr., 27. l., 12. lp.

Ar šo pašu pavēli tika iecelti instruktori, no kuriem vairums bija vecāko kursu studenti: Nora Brodele (1920–1987), Veronika Krūmiņa (Rozenbaha, dz. 1916), Jevgeņijs Linārs (dz. 1920), Ilmārs Mežulis (1920–1957), Elza Preimate (dz. 1920), Bernhards Press (dz. 1917) u. c.⁹

Līdz ar to Medicīnas fakultāte reālu mācību darbu spēja atsākt jau 1944. gada novembrī kā pirmā starp LVU fakultātēm. LK(b)P CK un LPSR Tautas komisāru padomes lēmumā bija paredzēts, ka LVU darbība jāatsāk 1944. gada 1. decembrī¹⁰, taču universitātē kopumā (bet ne pilnībā) mācības sākās tikai 20. decembrī¹¹.

Tomēr jāatzīst, ka fakultātes mācībspēku sastāvs bija visai neviendabīgs un mazpiederzējis – galvenokārt praktizējošie ārsti bez iepriekšējām pedagoģiskā darba iemaņām, turklāt daļa no viņiem pavisam nesen bija atstājuši studiju solu. Taču citas izejas pagaidām nebija, un laiks pierādīja, ka vismaz daļa no jaunajiem docētājiem pēcāk guva nepieciešamo pieredzi, iemaņas un prasmi, ieņemot stabilu vietu fakultātes sastāvā. Bet tas bija tikai turpmāko pārmaiņu pirmais solis, sākuma etaps.

Jau 1945. gada janvārī darbu fakultātē politiskas neuzticamības pēc bija spiesti pārtraukt V. Cēsnieks, H. Saltups un S. Timenieks; turpmāk šādas tīrīšanas kļuva biežākas un represēto skaits pieauga. Savukārt klāt nāca jauni mācībspēki gan no vietējo ārstu, gan demobilizēto vai filtrāciju izgājušo karavīru, gan iebraucēju puses. Fakultātes darbā tika iesaistīti Arvīds Ašmanis (dz. 1921), Velta Bērziņa (1904–1990), Mirdza Blumberga (1915–1975), Kārlis Briedis (1896–1950), Ēriks Briķmanis (dz. 1921), Zeliķis Čerfass (dz. 1911), Reinholds Ēķis (dz. 1913), Ēvalds Ezerietis (dz. 1913), Viktors Goldbergs (1903–1978), Ļevs Hnohs (1912–1984), Pēteris Jākobsons (1900–1974), Jānis Jēgermanis (1895–1968), Mihails Jofe (1898–1979), Aleksandrs Kalniņš (1911–1997), Zinaida Kričke (1919–2000), Vera Neiberģa (dz. 1918), Nikolajs Pakalniņš (1919–1990), Vilhelms Pampe (1898–1975), Milda Rusmane (1901–1977), Kārlis Segliņš (1904–1982), Nikolajs Skuja (dz. 1913), Laima Sniedziņa (1905–?), Anna Stradiņa (1901–1953), Ņina Stradiņa (1897–1991) u. c., no bēgļu gaitām atgriezās profesors Kristaps Rudzītis (1899–1978) un docents Jānis Skuja (1886–1983), darbu atsāka pirms kara pensionētais profesors Ernests Putniņš (1867–1962). Literatūrā minēts, ka fakultātes atjaunošanā

⁹ Turpat, 26., 27. lp.

¹⁰ LVA PA, 101. f., 3. apr., 12. l., 170., 171. lp.

¹¹ Turpat, 788. f., 1. apr., 1. l., 3. lp.

esot iesaistīties arī profesors Pēteris Sņķers (1875–1944)¹², taču dokumentos viņa vārdu atrast neizdevās, izņemot vien rektora 1945. gada 26. janvāra pavēli, ka P. Sņķers uzskatāms par LVU darbinieku līdz nāves dienai 1944. gada 5. decembrī, kas bija nepieciešams mantojuma lietas kārtošana.

Vienlaikus norisa graduēto speciālistu nostrifikācija atbilstoši PSRS kritērijiem. Jau 1945. gadā Augstākā atestācijas komisija medicīnas zinātņu doktora grādu un profesora nosaukumu piešķīra J. Miķelsonam un P. Stradiņam, bet medicīnas zinātņu kandidāta grādu un docenta nosaukumu – K. Balodim, A. Bieziņam, D. Kalvelim un J. Vildem. 1946. gadā minētie docenti tika paaugstināti par medicīnas zinātņu doktoriem un profesoriem. M. Vīgante netika apstiprināta pat par docenti, jo LVU vadība nenosūtīja Augstākās atestācijas komisijas divreiz pieprasīto raksturojumu¹³. Savukārt politiska spiediena un intrigu rezultātā ļoti ieilga profesora K. Rudziša nostrifikācija: par medicīnas zinātņu kandidātu viņš tika apstiprināts 1950. gadā, par docentu – 1956. gadā, bet par medicīnas zinātņu doktoru un profesoru – tikai 1960. gadā¹⁴.

Tā kā kvalificētu mācībspēku tomēr trūka, dekāns P. Stradiņš nolēma tos pieaicināt no citiem PSRS reģioniem. 1945. gada 2. aprīlī LVU Dekānu padomē viņš ziņoja, ka Medicīnas fakultāti vēlams papildināt ar pieciem latviskas un vienu igauņu izcelsmes zinātnieku¹⁵. Tie bija profesori Jānis Bune (1891–1973), Pēteris Ģērke (1904–1985), A. Šmits, docents Aleksandrs Liepukalns (1892–1966), medicīnas zinātņu kandidāts Ernests Burtņieks (1898–1958), kā arī profesors Vasilijš Kalbergs (1893–1983). Drīzumā viņi ieradās Rīgā un sāka darbu, izņemot P. Ģērki, kuram pārcelšanās ieilga līdz 1951. gadam.

Tālāk pilnveidojot mācībspēku sastāvu, ar rektora 1945. gada 1. oktobra pavēli par docenta vietas izpildītājiem uz vienu gadu tika apstiprināti E. Apse–Apsītis, V. Goldbergs, Š. Hercbergs, J. Jēgermanis, E. Kalniņš, I. Leja, K. Mazūrs, A. Pāvule, J. Romans, K. Segliņš, K. Skulme, J. Tavars un Z. Tilļa. Turpmāk daļa no viņiem pēc disertācijas aizstāvēšanas kļuva par docentiem, citi turpināja darbu kā asistenti vai arī aizgāja no fakultātes.

¹² Stradiņš J. (1987–1992) *Fraternitas Metropolitana kultūrvēsturiskā misija. Fraternitas Metropolitana*, 36, 4. –11. lpp.

¹³ LVVA, 7427. f., 13. apr., 1891. l., 105., 107. lp.

¹⁴ Viksna A. (1999) Dažas profesora Kristapa Rudziša dzīves lappuses avotu gaismā. *Latvijas Ārsts*, 4, 232. –237. lpp.

¹⁵ IVA, 1340. f., 10. apr., 4. l., 13. lp.

Savukārt kvalificētu mācībspēku sastāvu papildināja profesori Grigorijs Gurevičs (1898–1969), Anatolijs Zubkovs (1900–1967), docenti Aleksandrs Aņisimovs (1897–?), Pēteris Niedrītis (1895–?) un Boriss Ugrjumovs (1892–1963), bet blakusdarbu Medicīnas fakultātē uzsāka profesors Augusts Kirhenšteins (1872–1963).

Fakultātes darbā 1945./46. mācību gadā bija iesaistīti jau 13 profesori, 3 profesora vietas izpildītāji, 3 docenti, 5 docenta vietas izpildītāji, 14 vecākie pasniedzēji, 1 pasniedzējs, 55 asistenti un 2 asistenta vietas izpildītāji, kopškaitā 96 mācībspēki¹⁶.

Medicīnas fakultātes Padomes sastāvā, kuru 1946. gadā apstiprināja Augstākā atestācijas komisija, ietilpa profesori K. Balodis, A. Bieziņš, V. Kalbergs, D. Kalvelis, A. Kirhenšteins, J. Miķelsons, P. Stradiņš, A. Šmits, A. Zubkovs, docenti A. Aņisimovs, R. Krūmiņš, A. Liepukalns, P. Niedrītis un B. Ugrjumovs, ko savukārt LVU Padome papildināja ar (domājams, mazāk "uzticamiem") profesoriem E. Putniņu, K. Rudzīti, J. Vildi un docentiem Z. Tiļļu un M. Vīganti¹⁷.

Fakultātes struktūrā, sākot ar 1944./45. mācību gadu, bija paredzētas 29 katedras: Anatomijas, Histoloģijas un embrioloģijas, Bioķīmijas, Fizioloģijas, Mikrobioloģijas, Farmakoloģijas, Higiēnas, Patologianatomijas, Patofizioloģijas, Iekšķīgo slimību propedeutikas (ar Fizikālās terapijas kursu), Vispārējās ķirurģijas, Topogrāfiskās anatomijas un operatīvās ķirurģijas, Fakultātes terapijas, Fakultātes ķirurģijas, Hospitālā terapijas (ar Ftiziatrijas kursu), Hospitālās ķirurģijas (ar Uroloģijas kursu), Dzemdniecības, Ginekoloģijas, Bērnu slimību, Acu slimību, Ausu, kakla un deguna slimību, Nervu slimību, Psihiatrijas, Ādas un venerisko slimību, Rentgenoloģijas, Infekcijas slimību, Ortopēdijas, Tiesu medicīnas un Militārās sagatavošanas katedra¹⁸. Pēdēja darbu sāka tikai 1947. gadā, kad no kopējās LVU Kara katedras tika nodalīta Kara medicīnas katedra¹⁹. Savukārt Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra darbojās apvienotā veidā, Ortopēdijas katedra pastāvēja pavisam neilgu laiku, daļa citu katedru bija vakantas vai aizvietotas ar pagaidu vadītājiem, pastāvēja arī citas strukturālas atšķirības.

¹⁶ Turpat, 52. l., 4. lp.

¹⁷ Turpat, 4. l., 136. lp.

¹⁸ Turpat, 12. apr., 104. l., 54., 55. lp.

¹⁹ Turpat, 10. apr., 11. l., 2. lp.

Stomatoloģijas nodaļā bija 3 katedras: Terapeitiskās stomatoloģijas, Ķirurģiskās stomatoloģijas un Ortopēdiskās stomatoloģijas katedra. Par Zobārstniecības institūta (resp. Stomatoloģijas nodaļas) direktora pagaidu vietas izpildītāju rektora vietnieks A. Kešāns ar savu pēdējo rīkojumu jau 1944. gada 18. oktobrī no 10. oktobra bija iecēlis docentu D. Kalveli²⁰, tā nodrošinot pārmantojamību. Sakarā ar Turaidā tragiski bojā gājušā institūta direktora profesora Kārļa Barona (1865–1944) pārapbedīšanu Rīgā rektors M. Kadeks 1945. gada 7. maijā ierosināja nodaļu nosaukt viņa vārdā (“Kārļa Barona Zobārstniecības institūts”), ko LVU Padome atbalstīja un lūdza valdību to apstiprināt, savukārt D. Kalvelis ierosināja izveidot K. Barona piemiņas muzeju un izdot viņam veltītu monogrāfiju²¹, taču tas netika izpildīts.

Medicīnas fakultātes sastāvā vēl ietilpa 3 iekšķīgo slimību, 3 ķirurģisko slimību, dzemdniecības, ginekoloģijas (atsevišķi), infekcijas slimību, bērnu slimību, nervu slimību, psihiatrijas, ādas un venerisko slimību, ausu, kakla un deguna slimību, acu slimību un ortopēdijas klīnika, ortopēdiskās stomatoloģijas ambulance, terapeitiskās stomatoloģijas ambulance, ķirurģiskās stomatoloģijas ambulance ar žokļa slimību klīniku, kā arī 7 muzeji (Anatomijas, Patologanatomijas, Ķirurģijas, Neuroloģijas, Stomatoloģijas, Tiesu medicīnas un Medicīnas vēstures muzejs); fakultātes bibliotēkā bija 45 tūkstoši grāmatu²².

Kopumā par katedru vadītājiem vai to aizvietotājiem dekāna P. Stradiņa vadības laikā veidojas šāda aina (izlaisti īslaicīgi aizvietotāji un precizēti 1997. gadā publicētie dati²³):

- Anatomijas katedra – J. Tavors, no 1945. gada – profesors V. Kalbergs;
- Histoloģijas un embrioloģijas katedra – S. Agureikins, no 1947. gada – profesors Konstantīns Bogojavlenskis (1899–1967); formāli no 1945. līdz 1946. gadam katedras vadītājs bija profesors P. Gērke, kas tolaik strādāja Minskā²⁴;
- Bioķīmijas katedra – profesors A. Šmits;
- Fizioloģijas katedra – profesors J. Miķelsons, no 1946. gada – profesors A. Zubkovs;

²⁰ LVVA, 7427. f., 7. apr., 3. l., 46. lp.

²¹ LVA, 1340. f., 10. apr., 9. l., 4. lp.

²² Turpat, 12. apr., 104. l., 55. lp.

²³ Viksna A. (1997) Rīgas Medicīnas institūta dibināšana. *Latvijas Ārsts*, 11, 699–709. lpp.

²⁴ Plašāk par to skat. A. Viksnas rakstā *Histoloģijas katedras aizvietošanas problēma laikā no 1919. līdz 1947. gadam*, kas nodots publicēšanai šajā krājumā

- Mikrobioloģijas katedra – profesors A. Kirhenšteins;
- Farmakoloģijas katedra – profesors J. Maizīte, no 1948. gada – Lūcija Klūga (1909–1962);
- Higiēnas katedra – profesors J. Maizīte, no 1946. gada – docents A. Aņisimovs;
- Patologanatomijas katedra – E. Apse–Apsītis, no 1946. gada – docents (no 1948. gada – profesors) B. Ugrjumovs;
- Patofizioloģijas katedra – J. Skuja, no 1946. gada – V. Pampe, no 1947. gada – docents (no 1949. gada – profesors) Leonīds Goļbers (dz. 1909);
- Iekšķīgo slimību propedeutikas katedra – docente M. Vīgante, no 1947. gada – E. Burtņieks (profesors no 1949. gada);
- Vīspārējās ķirurģijas katedra – docents (no 1946. gada – profesors) A. Bieziņš, no 1947. gada – profesors J. Bune;
- Topogrāfiskās anatomijas un operatīvās ķirurģijas katedra – 1946. gadā – profesors G. Gurevičs, no 1947. gada – profesors A. Bieziņš;
- Fakultātes terapijas katedra – docente M. Vīgante, no 1945. gada – profesors K. Rudzītis;
- Fakultātes ķirurģijas katedra – profesors P. Stradiņš;
- Hospitalās terapijas katedra – profesors J. Miķelsons;
- Hospitalās ķirurģijas katedra – J. Jēgermanis, no 1946. gada – docents (no 1948. gada – profesors) A. Liepukalns;
- Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra – profesors E. Putniņš, no 1947. gada – K. Briedis, no 1948. gada – profesors Vasiļijs Zdravomislovs (1895–?);
- Bērnu slimību katedra – G. Ebels, no 1948. gada – docente Valentīna Niedrīte (1904–1986);
- Acu slimību katedra – docents (no 1946. gada – profesors) K. Balodis;
- Ausu, kakla un deguna slimību katedra – Z. Tiļļa, no 1947. gada – profesors Nikolajs Hodjakovs (1898–1970);
- Nervu slimību katedra – docents (no 1946. gada – profesors) J. Vilde līdz 1947. gadam;
- Psihiatrijas katedra – docents R. Krūmiņš līdz 1947. gadam;
- Ādas un venerisko slimību katedra – E. Apse–Apsītis, no 1947. gada – profesors Aleksandrs Šteins (1895–1971);
- Rentgenoloģijas katedra – J. Romans;

- Infekcijas slimību katedra – docente M. Viģante, no 1946. gada – docents P. Niedrītis;
- Ortopēdijas katedra – 1945. gadā docents A. Bieziņš;
- Tiesu medicīnas katedra – profesore E. Jakovļeva līdz 1945. gadam;
- Terapeitiskās stomatoloģijas katedra – docents Š. Hercbergs;
- Ķirurģiskās stomatoloģijas katedra – I. Leja;
- Ortopēdiskās stomatoloģijas katedra – docents (no 1946. gada – profesors) D. Kalvelis.

Fakultātes stāvoklis pakāpeniski stabilizējās, taču saruka vietējo mācībspēku īpatsvars katedru vadībā, kuras aizvien vairāk un noteiktāk ieņēma iebraucēji, līdz nesot padomju augstskolu kārtību un tradīcijas. Straujā tempā sagatavot jaunus mācībspēkus no fakultātes audzēkņu vidus bija tikpat kā neiespējami, jo viņi tika norīkoti darbā galvenokārt lauku apvidos, kur pēc kara ļoti trūka ārstu. Arī iespējas veikt pētniecisko darbu fakultātē pagaidām bija visai ierobežotas, tālab zinātniskais darbs, lai arī no ikviena docētāja tika stingri pieprasīts, pagaidām nesekmējās.

Tomēr kaut kas darīts tika, un priekšstatu par pētniecisko darbu fakultātē pirmajos pēckara gados līdz veidot arhīvā saglabātā dokumentācija. LVU Padome 1945. gada 17. decembrī konstatēja, ka Medicīnas fakultātē izpētei ir pieteiktas 40 problēmas, kas sadalītas starp 23 katedrām²⁵. 1945. gadā no 19. līdz 22. decembrim LVU Lielajā aulā notika Medicīnas fakultātes pirmā atskaites zinātniskā konference, kurā ar ziņojumiem par konkrētu katedru darbu un iecerēm piedalījās 28 katedru vadītāji vai to atvietotāji, bet asistenti nolasīja 30 referātus, kas galvenokārt ietvēra praktiskas dabas vērojumus²⁶.

Līdzīgi norisa Medicīnas fakultātes nākamā zinātniskā konference (sesija) 1946. gadā no 21. līdz 23. maijam, kuras laikā tika uzklauti 28 ziņojumi. Atskaitē norādīts, ka no 109 aizsāktām tēmām fakultātē pabeigtas 57, taču eksperimentālas vai laboratoriskas izpētes darbi nav veikti, jo trūkst iekārtu, reaktīvu u. tml. Sekmīgāk norisuši klīniski pētījumi un novērojumi, kur iecerētais izpildīts. Fakultātē pilnībā pabeigtas bija divas un daļēji – vēl trīs kandidāta disertācijas²⁷.

²⁵ LVA, 1340. f., 10. apr., 9. l., 24. lp.

²⁶ Turpat, 8. apr., 38. l., 47. –49. lp.

²⁷ Turpat, 10. apr., 52. l., 51. lp.

Disertāciju aizstāvēšana norisa LVU Padomē, kurā tika pieņemtas abu pakāpju disertācijas, bet no 1947. gada Medicīnas fakultātes padomei tika atļauts pieņemt medicīnas zinātņu kandidāta disertācijas²⁸. Zinātniskā grāda galīgu apstiprināšanu veica Augstākā atestācijas komisija Maskavā. Tā kā graduētiem speciālistiem bez algas pielikuma likumiski bija paredzēta virkne atvieglinājumu (palielināta deva pārtikas kartiņā, tiesības uz papildu apdzīvojamo platību u.c.), rektors M. Kadeks mudināja: "Disertācijas aizstāvēšana ir arī materiālas dabas jautājums"²⁹.

Medicīnas zinātņu kandidāta grādu 1946. gadā LVU Padome piešķīra diviem fakultātes mācībspēkiem un abiem – neveiksmīgi. E. Apse–Apsītis aizstāvēja disertācijas tēzes *Saistaudu tuklo šūnu kvantitatīvās variācijas dažādās karcinomās un to nozīme*, taču Augstākā atestācijas komisija grādu neapstiprināja, iztrūkstot pilnam disertācijas tekstam³⁰. Savukārt V. Bērziņai 1946. gadā LVU Padomē piešķirto grādu³¹ Augstākā atestācijas komisija neatzina³², un tas tika apstiprināts tikai pēc disertācijas *Parakoli baktērijas kā alimentārās toksikoinfekcijas radītājas* aizstāvēšanas 1948. gadā³³. Regulāra disertāciju aizstāvēšana Medicīnas fakultātē norisa pēc 1947. gada.

Tika izveidota aspirantūra, un par fakultātes pirmo aspirantu (tiesu medicīnā) 1945. gada 1. janvārī kļuva Konstantīns Poterjaiko (1916–1994). Viņa 1947. gadā aizstāvēto disertāciju *Pleiras saaugumu loma pēkšņos nāves gadījumos*³⁴ Augstākā atestācijas komisija 1949. gadā atzina par plaģiātu, atceļot LVU Padomes lēmumu par grāda piešķiršanu, kura savukārt par bezatbildību un kontroles trūkumu aizrādīja darba vadītājam profesoram B. Ugrjumovam³⁵. Turpmākie aspiranti bija sekmīgāki.

²⁸ Turpat, 11. l., 3. lp.

²⁹ Turpat, 4. l., 113. lp.

³⁰ LVVA, 7427. f., 13. apr., 76. l., 7., 8., 17. lp.

³¹ LVA, 1340. f., 10. apr., 10. l., 6. lp.

³² LU arhīva, 7. apr., 272. l., 10. lp.

³³ LMA arhīvs, 7. apr., 4215. l., 9. lp.

³⁴ LVA, 1340. f., 10. apr., 11. l., 23. lp.

³⁵ Turpat, 13. l., 83. lp.

Pirmajos pēc kara gados fakultātes mācībspēki zinātniskas monogrāfijas nav publicējuši, taču visai nopietni tika domāts par mācību grāmatām. Jau 1945. gada 4. martā LVU Padomei tika ziņots, ka iespēšanai sagatavota J. Vildes grāmata nervu slimībās, J. Maizītes – farmācijā, Z. Tiļļas – ausu, kakla un deguna slimībās, kā arī K. Segliņa – ftiziatrijā, bet daļēji – K. Mazūra grāmata fizikālterapijā³⁶. Iznāca J. Vildes³⁷ un J. Maizītes grāmata³⁸, bet dažus gadus vēlāk – arī K. Mazūra darbs³⁹. Pēc tam kā sagatavotas tika pieteiktas A. Šmita mācību grāmata bioķīmijā (15 loksnes) un A. Zubkova – fizioloģijā (30 loksnes)⁴⁰, taču tās izdotas netika.

Pētījumu publicēšanai P. Stradiņš rosināja izdot (atjaunot) ārstu žurnālu⁴¹, taču šīs idejas realizācija aizkavējās uz ilgiem gadiem un īstenojumu guva tikai 1989. gadā. Pārvarot grūtības, tika izvēlēts pieticīgāks risinājums rakstu krājumu *Здравоохранение Советской Латвии* veidā, kuri iznāca no 1948. gada.

Taču fakultātes galvenā rūpe bija jauno ārstu gatavošana, un tieši tālab tika veikts viss iepriekšminētais. Atjaunojot pedagoģisko procesu 1944. gada novembrī, jau 20. decembrī fakultāte varēja ziņot, ka studijas uzsākuši vai atsākuši 138 studenti Ārstniecības nodaļā un 37 studenti Stomatoloģijas nodaļā⁴², kuru skaits turpmāk ik pēc pāris dienām strauji auga.

Pastāvot milzīgam iestājkonkursam, 1945. gada rudenī I kursā tika uzņemti 194 studenti⁴³, taču papildus klāt nāca no Padomju armijas demobilizētie karavīri, no citām augstskolām pārnākušie studenti, kuri pagaidām netika īpaši ierobežoti, un jāņem vērā arī tas, ka vācu laikā iegūtais diploms netika atzīts, tāpēc fakultātē bija jāiestājas no jauna. Rezultātā 1945./46. mācību gadā izveidojās šāda aina: I kurss – 311 studenti, II – 262, III – 152, IV – 85, V – 55 studenti, VI kursā studentu nebija; kopskaits – 865⁴⁴ (PSRS, atšķirībā no pirmskara Latvijas, vēl pastāvēja piecgadīga apmācība, kas līdz sešiem gadiem tika pagarināta 1947. gadā).

³⁶ Turpat, 10. l., 9. lp.

³⁷ Vilde J. (1946) *Nervu sistēmas slimības*. Rīga. 643 lpp. Nepilns (312 lpp.) šīs grāmatas izdevums iznāca 1944. gadā.

³⁸ Maizīte J. (1946) *Ievads praktiskā farmācijā ar receptūru*. Rīga. 288 lpp.

³⁹ Mazūrs K. (1949) *Fizikālā terapija*. Rīga. 320 lpp.

⁴⁰ LVA, 1340. f., 10. apr., 53. l., 90. lp.

⁴¹ Turpat, 1022. f., 6. apr., 1. l., 6. lp.

⁴² LU arhivs, 10. apr., 27. l., 20.–22. lp.

⁴³ LVA, 1340. f., 10. apr., 4. l., 74. lp.

⁴⁴ Turpat, 52. l., 5. lp.

Salīdzinot ar pirmskara līmeni, fakultāte bija pārpildīta, un uzņemšanu centās ierobežot, nonākot pat līdz tam, ka parastā konkursā fakultātē iekļūt kļuva gandrīz neiespējami (vietas aizņēma kara dalībnieki un medaļnieki). 1946. gada rudenī uzņēma vairs tikai 125 studentus, bet grūtības radīja II kurss (312 studenti) un III kurss (259 studenti)⁴⁵.

Studentu materiālais stāvoklis bija mazapmierinošs. Lai gan daļa no viņiem saņēma stipendiju, kā arī palīdzību apģērba un apavu veidā, 1945. gadā no 507 Medicīnas fakultātes studentiem strādāja 267 jeb 52,8 %⁴⁶, kas nevarēja neatsaukties uz studiju gaitu.

Mācības fakultātē norisa latviešu valodā, taču, ieplūstot krievvalodīgiem studentiem un mācībspēkiem, 1945. gada 15. oktobrī P. Stradiņš Dekānu padomei ziņoja, ka fakultātē izvirzīta prasība gada laikā latviešiem apgūt krievu valodu, bet latviešu valodas nepratējiem – latviešu valodu⁴⁷. Savukārt 1946. gada 25. februārī viņš LVU Padomei ziņoja, ka starp fakultātes studentiem ir 135 latviešu valodas nepratēji, kas visi vēlas klausīties lekcijas krievu valodā⁴⁸. 1946. gada rudenī tika izveidotas krievu plūsmas, kurās mācījās 155 studenti⁴⁹. Taču valodas ziņā fakultātē radās ne mazums domstarpību, kuru risinājums allaž izpaudās aizvien pieaugošākā krievu valodas ietekmē.

Starp studentiem 1946. gada rudenī bija 7,9 % komjauniešu un 1,7 % kompartijas biedru⁵⁰; šis īpatsvars pagaidām bija neliels, taču tika īpaši stimulēts ar tendenci pieaugt. No 75 komjauniešiem 60 studēja krievu plūsmās⁵¹.

Pirmie trīs studentu zinātniskie pulciņi fakultātē tika izveidoti 1945. gada pavasarī⁵², taču pagaidām darbojās pavāji, piemēram, 1945./46. mācību gadā to sēdēs pavisam tika nolasīti tikai 6 referāti⁵³. Plašāk studentu pētījumi izvērās pēc 1947. gada.

⁴⁵ Turpat, 4. l., 113. lp.

⁴⁶ Turpat, 51. l., 13. lp.

⁴⁷ Turpat, 4. l., 77. lp.

⁴⁸ Turpat, 10. l., 3. lp.

⁴⁹ Turpat, 4. l., 113. lp.

⁵⁰ Turpat, 53. l., 62. lp.

⁵¹ LVA PA, 788. f., 2. apr., 1. l., 35. lp.

⁵² LVA, 1340. f., 10. apr., 4. l., 74. lp.

⁵³ Turpat, 52. l., 18. lp.

Pirmie pēckara absolventi (6 Stomatoloģijas nodaļas studenti) diplomu ieguva 1945. gada 28. martā. Līdz gada beigām fakultāte diplomu izsniedza vēl 12 ārstiem. Tā kā daļa studentu pilnu kursu bija apguvuši jau agrāk vai arī nāca pārlikt eksāmenus padomju varas neatzītā vācu laikā izsniegtā augstskolas diplomā, fakultāti viņi beidza nelielās grupās vai pa vienam dažādos laikos gada ietvaros. Turklāt šai laikā sākās pāreja uz PSRS medicīnas augstskolu studiju plāniem un programmām, kas dažkārt izraisīja aizkavējumus. 1946. gadā fakultāti beidza jau 69 ārsti un 35 stomatologi.

Starp 1945. gada absolventiem bija vēlākie profesori Guna Dambīte (dz. 1922), E. Preimate⁵⁴ un V. Rozenbaha, starp 1946. gada absolventiem – Indulis Bākulis (1922–1976), Ē. Brikmanis, Genovefa Jēča (dz. 1921), Rita Kukaine (dz. 1922) un B. Press.

Fakultātes darbībā parādījās un pakāpeniski iezīmējās jauns elements – kompartijas uzraudzība. 1945. gada 1. martā par fakultātes partorgu tika iecelts Augusts Kalniņš⁵⁵. Kara medicīnas akadēmijas audzēknis, flotes ārsts Kronstatē un ātrās palīdzības ārsts Ļeņingradā, no 1944. gada jūlija līdz novembrim viņš pildīja LPSR veselības aizsardzības tautas komisāra pienākumus, pēc tam pārejot pedagoģiskā darbā LVU⁵⁶. Fakultātes kompartijas grupā sākotnēji bija 8 biedri⁵⁷. Konstatējis, ka politiskās audzināšanas darbs fakultātē noris vāji⁵⁸, A. Kalniņš tomēr palika pasīvs, tāpēc viņa darbs tika atzīts par neapmierinošu, un 1945. gada 17. novembrī par partorgu tika ievēlēts K. Kalnbērzs, par viņa vietniekiem – A. Damberga un S. Agureikins⁵⁹. Starp aktīvistiem bija docents R. Krūmiņš, studente Eva Vātere (dz. 1922) u. c.

Turpmāk kompartijas grupa sāka pievērst uzmanību politinformāciju rīkošanai, studentu iesaistīšanai komjaunatnē, dažādiem aģitācijas pasākumiem, J. Staļina darbu studēšanai u. tml. Bet bija arī ko darīt, piemēram, uzzinot, ka uz kādu no marksisma un ļeņinisma lekcijām 110 studentu vietā ieradušies tikai pieci⁶⁰.

⁵⁴ Raksturīga studiju īpatnība sakarā ar civiliedzīvotāju pārvietošanās ierobežojumiem karastāvokļa laikā pausta LVU rektora 1945. gada 23. februāra pavēlē nr. 68, 2.§: "Preimatei Elzai Jāņai m. atļauju izbraukt uz Līzurna staciju laikā no š. g. 23. februāra līdz 1. martam savu mācību grāmatu atvešanai, lai varētu sekmīgi studēt."

⁵⁵ LVA PA, 788. f., 1. apr., 2. l., 7. lp.

⁵⁶ LU arhīvs, 7. apr., 1223. l., l., 7. lp.

⁵⁷ LVA PA, 788. f., 1. apr., 2. l., 31. lp.

⁵⁸ Turpat, 1. l., 25. lp.

⁵⁹ Turpat, 2. apr., 1. l., 4. lp.

⁶⁰ LVA, 1340. f., 10. apr., 4. l., 121. lp.

Spriežot pēc protokoliem, P. Stradiņam šajā laikā domstarpību ar kompartijas fakultātes grupu nav bijis, – vienreiz viņš uzaicināts uz sēdi, lai ziņotu par gatavošanos eksāmenu sesijai⁶¹; komunisti nolēmuši iepazīties ar viņa muzeju⁶². Tiesa gan, kādā reizē S. Agureikins kritiski atzīmējis, ka trūkst informācijas par dekanāta darbu, jo komunisti tajā nestrādā⁶³.

Situācija nedaudz mainījās līdz ar jauno dekānu A. Šmitu, kas kompartijas grupas sapulcē jau tūlīt pēc stāšanās amatā 1946. gada 20. septembrī sniedza fakultātes darbības kritisku pārskatu⁶⁴. Taču arī partorga K. Kalnbērza darbs 1947. gadā tika atzīts par neapmierinošu⁶⁵, un tikai pēc tam iezīmējās krasāks pavērsiens nākamo pirmorganizācijas sekretāru A. Dambergas un it īpaši – L. Goļbera vadības laikā.

Fakultātes saimnieciskais stāvoklis pēckara apstākļos bija saistīts ar daudzu problēmu risināšanu, un tikai daļu no grūtībām izdevās pārvarēt. Piemēram, 1945. gada 7. maijā P. Stradiņš LVU Padomei ziņoja, ka dekanātam trūkst gan telpu, gan telefona⁶⁶. Pagaidu mītni izdevās atrast namā Brīvības ielā 51⁶⁷ (pēc tagadējās numerācijas – 73), 1946. gadā dekanāts tika pārvietots uz ēku Stabu ielā 18⁶⁸, bet 1948. gadā – uz Padomju (resp. Basteja) bulvāri 8.

Materiālā ziņā fakultātes tiešie zaudējumi kara laikā nebija pārāk būtiski, jo inventārs bija saglabāts par 1 813 tūkst. rubļu (toreizējā naudas izteiksmē) un zaudēts par 67 tūkst. rubļu. Anatomikuma ēkas postījumi tika novērtēti par 300 tūkst. rubļu (jumts, logi), taču vairāk bija cietušas klīnikas, kas gan neatradās tiešā fakultātes pārraudzībā. Tika lēsts, ka zaudēts 500 gultu inventārs, rentgena iekārtas, mikroskopi, aparāti u. tml.⁶⁹

61 LVA PA, 788. f., 2. apr., 1. l., 11. lp.

62 Turpat, 5. lp.

63 Turpat, 1. lp.

64 Turpat, 29. –31. lp.

65 Turpat, 3. l., 73. lp.

66 LVA, 1340. f., 10. apr., 9. l., 4. lp.

67 Turpat, 12. apr., 104. l., 55. lp.

68 Turpat, 10. apr., 4. l., 113. lp.

69 Turpat, 51. l., 3. lp.

Tā kā auditorijas, laboratorijas u. c. telpas bija paredzētas no 60 līdz 100 studentu apmācībai, bet viņu skaits bija vismaz dubultoļies, steidzami nācās meklēt risinājumu. Fakultātes paplašināšanai P. Stradiņš pieprasīja piecas ēkas: namu Grēcinieku ielā 34 līdz ar klātesošo skolu, bijušo Uslēbera fabriku Torņakalnā, bijušo Luterāņu ģimnāzijas ēku Zvārdes ielā 1, bijušo Holmsa fabriku M. Nometņu ielā un bijušo patversmes ēku Hermaņa ielā⁷⁰, taču neguva atbalstu.

Sekoja P. Stradiņa grandiozā ideja par medicīniskās pilsētiņas būvi Pārdaugavā, kurā saskaņā ar 1946. gada plānu fakultātes vajadzībām tiktu uzbūvēti 12 korpusi ar kopplatību 48,7 tūkst. kvadrātmētru. Taču arī tas palika tikai ieceres līmenī⁷¹.

Fakultātes atjaunošanas darbs, kuru pašaieliedzīgi bija uzņēmis P. Stradiņš, nebija paveicams viena cilvēka spēkiem. Dekāna palīga posteni jau pirmajā padomju gadā bija ieņēmis R. Krūmiņš⁷², taču pēc atgriešanās no Krievijas⁷³ dekanāta darbā bija pasīvs. Viņa vietā prodekāna (dekāna vietnieka) darbs tika uzticēts A. Bieziņam, no 1945. gada 1. janvāra – K. Balodim, no 1946. gada 20. marta – A. Smitam⁷⁴ un no 1946. gada 16. oktobra – docentam Jakovam Švarcam (1898–?)⁷⁵. Otrs prodekāns (Stomatoloģijas nodaļas vadītājs) no 1944. gada stabili bija D. Kalvelis.

Taču P. Stradiņš ārkārtīgi noslogots bija ne tikai fakultātē (dekāns, katedras un klīnikas vadītājs, kā arī Ārstu papildināšanās kursu vadītājs), bet arī daudzos citos pienākumos un darbos, jo bija uzņēmis neiedomājami smagu pienākumu nastu. No 1944. gada 15. oktobra viņš bija Valsts klīniskās slimnīcas galvenais ārsts un Valsts onkoloģiskās slimnīcas zinātniskais vadītājs, 1945. gadā kā pirmais no Latvijas zinātniekiem tika ievēlēts par PSRS Medicīnas zinātņu akadēmijas korespondētājloekli,

⁷⁰ Turpat, 48. lp.

⁷¹ Plašāk par to skat. : Viksna A. (1995) Medicīnas fakultātes pamatbāzes izveide un nerealizēti projekti. Grām. : *Latvijas medicīnas augstskola*. Rīga, 125.–128. lpp.

⁷² LVA, 1340. f., 1. apr., 86. l., 1. lp.

⁷³ Savā kadru anketē R. Krūmiņš ir minējis, ka, atrodoties Maskavā, jau no 1943. gada februāra un līdz 1944. gada decembrim viņš ir pildījis LVU Medicīnas fakultātes dekāna pienākumus. – LVVA, 7427. f., 13. apr., 2049. l., 37. lp. Domājams, viņš bija iekļauts operatīvās grupas sastāvā, kurai LPSR valdība uzticēja LVU atjaunošanu.

⁷⁴ LU arhīvs, 7. apr., 2775. l., 21. lp.

⁷⁵ Turpat, 2831. l., 17. lp.

bet 1946. gadā – iekļauts pirmajā LPSR Zinātņu akadēmijas akadēmiķu sastāvā, no 1946. gada vadīja Bioloģijas un eksperimentālās medicīnas institūtu un tā Onkoloģijas sektoru, no 1945. gada bija republikas galvenais ķirurgs un no 1947. gada – Latvijas Ķirurgu zinātniskās biedrības priekšsēdētājs, kādu laiku arī Republikas Asinspārļešanas stacijas un Republikas Sanitārās izglītības nama galvenais ārsts, 1945. gadā izveidoja pirmo pastāvīgo Medicīnas vēstures muzeja ekspozīciju⁷⁶, – darbojās, organizēja, vadīja, referēja, brauca (pirmais komandējums pēc kara uz Maskavu un Ļeņingradu 1945. gadā no 13. februāra līdz 8. martam⁷⁷, pēc tam daudzi citi) un vēl paspēja pieņemt slimniekus privātpraksē.

Ar Medicīnas fakultāti visciešāk bija saistīta P. Stradiņa darbība LPSR Veselības aizsardzības tautas komisariāta (ministrijas) Medicīnas zinātniskajā padomē, kuras darbība tika atjaunota 1945. gada 9. februārī un kura sākotnēji sastāvēja tikai no fakultātes mācībspēkiem: K. Balodis, A. Bieziņš, P. Jākobsons, E. Jakovļeva, M. Jofe, D. Kalvelis, A. Kirhenšteins, R. Krūmiņš, J. Maizīte, J. Miķelsons, P. Stradiņš, K. Tiesnieks un J. Vilde⁷⁸. 13. martā padome izveidoja pirmo – Medicīnas izglītības komisiju, kuras priekšsēdētājs bija P. Stradiņš, bet locekļi K. Balodis, E. Jakovļeva, M. Jofe, D. Kalvelis, J. Maizīte un J. Miķelsons⁷⁹. Līdz 1945. gada 1. oktobrim bija izveidotas jau 18 komisijas un par padomes prezidija priekšsēdētāju ievēlēt P. Stradiņš⁸⁰, kas līdzdarbojās daudzās komisijās.

Tā kā 1945. gada 1. septembrī Latvijā strādāja tikai 673 ārsti (aptuveni trešdaļa no pirmskara skaita), Latvijā straujā tempā jaunus ārstus sagatavot nebija iespējams un tika plānots liels ārstu pieplūdums no citiem PSRS reģioniem⁸¹, 1945. gada 10. decembrī tika pieņemts tam laikam drosmīgs lēmums: «Ņemot vērā lielo ārstu trūkumu, Medicīnas zinātniskā padome nolēmj lūgt Veselības aizsardzības tautas komisariātu izsaukt no Padomju Savienības visus uz turieni aizvestos Latvijas ārstus un Medicīnas fakultātes studentus, kas te varētu nobeigt universitāti un stāties ārstu vietās»⁸².

⁷⁶ Osis R. Cilvēce cīņā pret slimībām. *Cīņa*, 1945, 4. dec.

⁷⁷ LVVA, 7427. f., 13. apr., 1639. l., 42., 45. lp.

⁷⁸ LVA, 1022. f., 6. apr., 1. l., 1. lp.

⁷⁹ Turpat, 5. lp.

⁸⁰ Turpat, 11. lp.

⁸¹ Turpat, 14. apr., 76. l., 1. lp.

⁸² Turpat, 6. apr., 1. l., 28. lp.

Pēc Dz. Alka nepilnīgiem datiem 1941. gada jūnijā bija deportēti vismaz 94 ārsti⁸³. Tika lūgta arī Medicīnas zinātniskās padomes locekļa, LPSR Augstākās padomes prezidija priekšsēdētāja A. Kirhenšteina palīdzība, un 1945. gada 28. decembra sēdes protokolā tas fiksēts šādiem vārdiem: «Prof. A. Kirhenšteins apsola rūpēties, lai 1941. gadā izsūtītie ārsti varētu atgriezties Latvijā. Prof. P. Stradiņš piemetina, ka izsūtīto starpā ir ļoti labi speciālisti»⁸⁴. Grūti spriest, vai tas notika tieši šīs iniciatīvas rezultātā, bet daži no izsūtītajiem, piemēram, Jūlijs Galejs (1884–1951) un Nikolajs Stoligvo (1900–1976) patiešām atgriezās mājās.

Medicīnas zinātnes atjaunošanā šai laikā svarīgākais P. Stradiņa veikums bija pirmā Baltijas republiku Medicīnas zinātnisko padomju apspriede Rīgā 1945. gadā no 8. līdz 10. septembrim. Otra šāda veida apspriede notika Tallinā un Pērnāvā 1946. gadā no 22. līdz 24. augustam⁸⁵.

Ārstu zinātnisko un praktisko centienu vienošanai 1945. gada janvārī P. Stradiņa vadībā tika izveidota LPSR Ārstu biedrība, kas, sākot ar 1946. gadu, diferencējās specializētās ķirurgu, terapeitu, dermatovenerologu, rentgenologu u. c. biedrībās, kuru kopskaits 1948. gadā sasniedza jau 14⁸⁶. Profesora aktivitāte šai laikā izpaudās arī, organizējot vai piedaloties ar referātiem dažādos kongresos, konferencēs, sesijās, sanāsmēs u. tml.

Neraugoties uz šo milzu veikumu un oficiālo atzinību (LPSR Nopelniem bagātā zinātnes darbinieka nosaukums 1945. gadā), pirmā jaušamā P. Stradiņa darbības kritika izskanēja jau 1946. gada rudenī un pagaidām vēl nelīdzinājās divām nākamajām kampaņām ar nežēlīgu apogeju 1947. gada 2. oktobrī un pat iznīcinošu – 1949. gada 21. oktobrī⁸⁷. Tās notika drīz pēc viņa aiziešanas no dekāna posteņa vai pat bija ar to saistīts.

Tiesa gan, lūgumu atbrīvot no dekāna darba sakarā ar pārslodzi, minot vēl 10 citus viņam uzticētus amatus un pienākumus, P. Stradiņš pirmo reizi bija iesniedzis jau krietni agrāk, 1945. gada 8. augustā⁸⁸.

⁸³ Alks Dz. (1993) *Latvijas mediķi politisko represiju dzirnās 1940. –1953. g.* Rīga, 44. –53. lpp.

⁸⁴ LVA, 1022. f., 6. apr., 1. l., 34. lp.

⁸⁵ Tūrpat, 5. l., 4. , 18. lp.

⁸⁶ Tūrpat, 14. l., 29. lp.

⁸⁷ Plašāk par to skat. : Stradiņš J., Arons K. Ē., Viksna A. (1996) *Tāds bija mūsu laiks...* Rīga, 163. –246. lpp.

⁸⁸ LVVA, 7427. f., 13. apr., 1639. l., 37. lp.

Rektors M. Kadeks reaģēja ar lūgumu LPSR veselības aizsardzības tautas komisāram Ernestam Amerikam (1897–1977) mazināt P. Stradiņa noslodzi ārpus fakultātes⁸⁹. Gadu vēlāk nākamais lūgums tika apmierināts, rektoram 1946. gada 13. augustā izdodot pavēli par P. Stradiņa atbrīvošanu no dekāna pienākumiem ar 1. septembri.

Bet vienlaikus norisa citi notikumi, kas visticamāk bija ietekmējuši P. Stradiņa atteikšanos no dekāna darba. 1946. gada augustā VK(b)P CK bija pieņēmusi lēmumu par žurnāliem *Звезда* un *Ленинград*, kam sekoja atbilstīgas LK(b)P CK sekretāra A. Pelšes iniciatīvas Latvijā. Nolemjot pārbaudīt LVU darbu, katras fakultātes darbības izvērtēšanai tika izveidota īpaša komisija jeb «brigāde». Medicīnas fakultātes pārbaudītāji bija LPSR Veselības aizsardzības tautas komisārs E. Ameriks, viņa vietnieks Ādolfs Krauss (1905–1958), L. Goļbers, Arčils Mačabeli (1905–1960), J. Švarcs, kā arī Bormans un Gusevs. Pēdējie divi, liekas, bija kompartijas nomenklatūras darbinieki, bet L. Goļbers, Ā. Krauss, A. Mačabeli un J. Švarcs varēja būt arī personiski ieinteresēti, jo drīz pēc tam kļuva par fakultātes mācībspēkiem. Pārbaudes atskaite uz 31 lapas⁹⁰ tika parakstīta 1946. gada 1. oktobrī un tajā ietvertie dati izmantoti kopējā izziņā par LVU darbību, kuru 4. oktobrī apsprieda LK(b)P CK birojs, izdarot atbilstīgus secinājumus⁹¹.

Medicīnas fakultātes pārbaudes atskaite satur izteikti negatīvu vērtējumu par pirmajos pēckara gados, proti, dekāna P. Stradiņa vadības laikā paveikto, ieskaitot personiskus uzbrukumus profesoram. Līdztekus objektīvām grūtībām, kādas patiešām pastāvēja pieticīgajos pēckara apstākļos, spilgti izteikta kritika tika vērsta uz vairumu no fakultātes mācībspēkiem, raksturojot viņus gan kā politiski neuzticamus, gan arī kā nepietiekami kvalificētus darbiniekus.

Fakultātes mācību procesa aplūkojumā vispārējo priekšmetu (fizika, ķīmija u. c.) docēšana tika atzīta par nepilnvērtīgu, jo lekcijas tiekot lasītas kopā vairāku fakultāšu studentiem. Medicīnas teorētisko disciplīnu docēšana ciešot no katedru trūcīgā aprīkojuma, bet par kliniskām katedrām LVU vadība neliekoties ne zinīs, ļaujoties uz Veselības aizsardzības tautas komisariātu, kuram piederošās ēkās tās izvietotas.

⁸⁹ Turpat, 64. lp.

⁹⁰ LVA, 1022. f., 14. apr., 3. l., 1. –31. lp.

⁹¹ *Latvijas Valsts universitātes vēsture. 1940–1990.* (1999) Rīga, 1999, 144–147., 162.–164. lpp.

Atzīmēts mācību līdzekļu trūkums un daudzas citas grūtības, piemēram, dažās auditorijās studenti lekcijas jāklausa, kājās stāvot, jo trūkstot krēslu; transporta trūkuma dēļ anatomijas apmācībai nepieciešamos liķus studenti paši uz ratiņiem stumjot cauri visai pilsētai; eksperimentu žurku barošanai asistenti pienu esot spiesti pirkt par savu naudu u. tml. Savukārt, to vērojot, profesori E. Putniņš, K. Rudzītis, P. Stradiņš un docente M. Vīgante izsakot kaitīgus spriedumus, ka «padomju valsts limitē zinātnes attīstību»⁹².

Vērtējot katedru vadību, komisija atzina, ka tā ir nokomplektēta neapmierinoši un nepilnvērtīgi. Piemēram, vispārējo ķirurģiju lasot bērnu ortopēds A. Bieziņš, farmakoloģiju – farmaceits J. Maizīte, patofizioloģiju – fiziologs J. Skuja un radiologs V. Pampe, bet ginekoloģiju – 82 gadus vecais⁹³ profesors E. Putniņš. Kaitīgus uzskatus savās lekcijās paužot G. Ebels, J. Maizīte⁹⁴, V. Pampe, M. Vīgante, kaitīgas grāmatas atrodamas A. Bieziņa, Z. Tiļļas, J. Maizītes katedrā (viņa katedrā – arī vācu farmaceitisko firmu preparāti), bet vācu karaspēkam līdzī aizbēgušo profesoru portreti – A. Bieziņa un P. Stradiņa katedrā. Īpaši kritizēta Patofizioloģijas katedra un tās pagaidu vadītāji V. Pampe un J. Skuja, kas acīmredzami bija saistīts ar L. Goļbera personīgas dabas nolūkiem. Savukārt dekānam P. Stradiņam pārņemts, ka viņš bremzējot piemērotu mācībspēku ieplūšanu no PSRS zinātnes centriem, kas izteikuši vēlēšanos strādāt Rīgā, jo netiekot izsludināti konkursi. Komisijas secinājums: «Daudzi katedru vadītāji nenodrošina pilnvērtīgu mācību un zinātniskās pētniecības darba vadību, maz pilnveido sevi, aizraujas ar blakusdarbiem (dažiem cilvēkiem to skaits sasniedz 7–8) un, gluži dabiski, nespēj vadīt katedru»⁹⁵.

⁹² LVA, 1022. f., 14. apr., 3. l., 5. lp.

⁹³ E. Putniņam bija 79 gadi.

⁹⁴ J. Maizītes kaitīgo uzskatu ilustrācijai pārbaudes aktā sniegts fragments no viņa 1945. gada nolasītā referāta par Latvijas minerālūdeņiem un dziednieciskām dūņām: «Mēdz uzskatīt, ka jūra sekmē iedzīvotāju augstu inteliģences pakāpi un viņu uzņēmību un spēju valdīt pār pasauli un dabu. Ka tas zināmā mērā patiešām ir tā, mūs māca Eiropa ar tās likumoto jūras robežu un tās iedzīvotāju daudzveidīgo kultūru. Īpaši tas attiecināms uz Grieķiju, Romu un Pīreneju pussalu no vienas puses un Lielbritāniju un Skandināvijas pussalu ziemeļos.» (Tulkojums no krievu valodas.) – LVA, 1022. f., 14. apr., 3. l., 7. lp.

⁹⁵ Turpat, 9. lp.

Tikpat kā neviens labs vārds komisijai nav bilstams arī par fakultātes asistentiem. Dažādi trūkumi tiek konstatēti A. Ašmaņa, N. Brodeles, R. Grīnberga, A. Krastiņa, A. Līventāla, V. Neibergas, N. Pakalniņa, J. Tavera un daudzu citu darbā, turklāt asistenti esot arī politiski mazizglītoti, nelasot avīzes. Divi vienīgie pozitīvi vērtētie ir jaunie asistenti G. Dambīte un I. Mežulis, pie tam pēdējais nosaukts par talantīgu, kas šai gadījumā patiešām atbilda patiesībai. Komisija asistentu sastāvu ieteica papildināt ar nesen Rīgā no citām PSRS pilsētām iebraukušiem ārstiem.

Vērtējot mācībspēku sastāvu kopumā, komisijas viedoklis ir kategorisks: «Nekā savādāk, kā tikai politiskās modrības notrulinājumā universitātes vadība aizmirsa, ka mūsu augstskolas ir varens līdzeklis padomju valsts rokās padomju jaunatnes audzināšanai marksisma un leņinisma ideju garā, un atļāva Medicīnas fakultātē strādāt virknei personu, kas Lielā Tēvijas kara laikā dienēja hitleriešu armijā (Ē. Ezerietis, N. Skuja, N. Pakalniņš), kā arī tiem, kas apzinīgi aizbēga kopā ar vāciešiem (K. Rudzītis, J. Skuja, L. Sniedziņa)»⁹⁶.

Komisija norāda arī uz nesakārtotiem mācību plāniem, zemu lekciju kvalitāti un to apmeklētības kontroles trūkumu, lektoru atsacīšanos lasīt krievu valodā, padomju zinātnes sasniegumu ignoranci, nekritiskumu pētījumu tēmu izvēlē⁹⁷. Fakultātē pirmā vietā esot profesoru, bet pēdējā – studentu intereses, netiekot uzlabots studentu sociālais sastāvs, pirmajā kursā netiekot uzņemti visi pieteikušies komjaunieši, esot apgrūtināta citu PSRS augstskolu studentu pārcelšanās uz Rīgu u. tml.

Stingri kritizēts tika arī fakultātes kompartijas grupas darbs, kurā 1946. gada 21. septembrī ietilpa jau 19 biedri un 3 kandidāti, turklāt divu gadu laikā no jauna uzņemta tikai viena kandidāte – R. Kukaine, LK(b)P CK darbinieka meita. Kompartijas grupa darbu veicot slikti, sapulces notiekot neregulāri, tālab nav jābrīnās, ka «Medicīnas fakultātē tika konstatēti buržuāziskā nacionālisma izpausmes gadījumi, ņirgāšanās par partijas vadoņu portretiem, pretpadomju izteicieni, draudi pasniedzējiem komunistiem, naida izpausme starp krievu un latviešu

⁹⁶ Turpat, 13. lp.

⁹⁷ Ilustrācijai tiek minētas profesora E. Putniņa katedrā pieteiktās tēmas “Meteoroloģisko faktoru ietekme uz jaundzimušo svaru”, “Ekklampsija un vējš”, “Sauls plankumu ietekme uz jaundzimušo attīstību”.

studentu grupām. Partijas grupa pret šīm parādībām stingru cīņu neveica, nemobilizēja pasniedzējus un studentu masu dot stingru pretsparu buržuāziskā nacionālisma paudējiem un veikt noteiktu cīņu pret satrunējušu noskaņojumu atsevišķu studentu un pasniedzēju vidū»⁹⁸.

Kopējā izziņā par LVU darbību, kuru 1946. gada 1. oktobrī parakstījis LK(b)P CK biroja loceklis F. Deglavs, līdzās jau minētajam tika ietverti arī daži citi dati par Medicīnas fakultāti, piemēram, par studentu uzņemšanu 1946. gadā. Vecākajosursos papildus ieskaitīti 88 studenti, no kuriem 14 VK(b)P biedri un kandidāti un 40 komjaunieši; no citām PSRS republikām – 60, tajā skaitā 29 Lielā Tēvijas kara dalībnieki; bet uzņemts arī 21 students, kas pabijis Vācijā, Kurzemē vai pat dienējis vācu armijā, piemēram, vācu armijas feldšeris Ojārs Aleksis (dz. 1923) un daži citi, vai pat tādi, kurus uzņemt aizliegts – kulta kalpotāju bērni⁹⁹.

Apspriežot LVU stāvokli LK(b)P CK biroja sēdē 1946. gada 4. oktobrī, debatēs plašāku runu par Medicīnas fakultāti teica L. Goļbers. Norādot uz daudzām nekārtībām fakultātē, viņš īpaši kritizēja K. Balodi, J. Maizīti, E. Putniņu un M. Viģanti, bet dekānu P. Stradiņu par to, ka viņš licis šķēršļus kāda Maskavas profesora darbam fakultātē. Kāda 2. kursa studente no Taškentas bijusi spiesta sūdzēties LK(b)P CK sekretāram F. Titovam par to, ka nepārskaitīta uz LVU Medicīnas fakultāti, jo esot krieviete, VK(b)P biedra kandidāte un bijusī čekiste, bet fakultātes partorga vietniekam S. Agureikinam rektora sekretāre Herta Blūma draudējusi, ka viņu fakultātē turot tikai žēlastības pēc, varot arī izdzīt¹⁰⁰.

Turpmākā biroja sēdes gaitā rektoram M. Kadekam nācās taisnoties, cita starpā arī pieminot, ka P. Stradiņš vairs neesot dekāns. Bet sēdes noslēguma daļā biroja loceklis P. Plēsums un Tautas komisāru padomes priekšsēdētājs V. Lācis savstarpējā sarunā noskaidroja, ka nezticams esot ne tikai pats P. Stradiņš, bet arī viņa ģimenes locekļi¹⁰¹.

CK biroja lēmumā Medicīnas fakultātes stāvokļa uzlabošanai cita starpā izskanēja ideja arī par Rīgas Medicīnas institūta dibināšanu, kas savulaik jau bija izlemts biroja sēdē 1941. gada 4. jūnijā¹⁰². Taču toreiz traucēja karadarbības sākums, bet 1946. gadā – materiālo iespēju pagaidu

⁹⁸ LVA, 1022. f., 14. apr., 3. l., 24. lp.

⁹⁹ LVA PA, 101. f., 9. apr., 45. l., 85. lp.

¹⁰⁰ Turpat, 169. –174. lp.

¹⁰¹ Turpat, 204. lp.

¹⁰² Turpat, 1. apr., 23. l., 50. lp.

trūkums. No jauna šis jautājums visai kategoriskā formā tika izvirzīts LPSR Veselības aizsardzības ministrijas Medicīnas zinātniskās padomes sēdē 1949. gada 23. maijā¹⁰³ un pēc E. Burtņieka un L. Goļbera iniciatīvas, piepalīdzot Ā. Krausam, A. Šmitam, V. Kalbergam un dažiem citiem, sekmīgi tika atrisināts 1950. gada 10. jūnijā¹⁰⁴.

Bet pa to laiku Medicīnas fakultātes atjaunotājs profesors P. Stradiņš bija spiests atteikties no dekāna pienākumiem un dažu turpmāko gadu laikā tika nobīdīts malā arī no vairākiem citiem svarīgiem amatiem un posteņiem. Vai tā bija rūgta nepateicība par cildeno veikumu vai arī nespēja iedzīvoties jaunos padomju apstākļos? Drīzāk gan otrais, jo padomju augstskolas kārtība un jaunās tradīcijas neapturami nāca iekšā Latvijā, iebrucējiem graujot nacionālās medicīnas skolas paliekas, un velti būtu bijis tam pretoties. Liekas, ka itin labi to apzinājās arī P. Stradiņš pats.

Kritiskāk vērtējot P. Stradiņa darbību dekāna postenī, ir jāatzīst, ka fakultātes materiālās augšcelsmes ziņā viņš maz ko spēja līdzēt pieticīgos pēckara apstākļos, lai gan ieceres, it īpaši 1946. gada celtniecības projekts, bija plašas un vērienīgas.

Rūgtums izskan mediķu sabiedrībā dažkārt izskanējušos viedokļos, ka P. Stradiņš pats esot uzaicinājis savus «kapračus». Jā, daži viņa no citām PSRS augstskolām uzaicinātie mācībspēki par tādiem tik tiešām kļuva. Bet pēc viņa aicinājuma ieradās tikai seši, un P. Stradiņš laikam ātri apjauta uzaicināto lietderīgumu, jo vairākos citos gadījumos, kā apliecina dokumenti, viņš kā dekāns ir izrādījis noteiktu pretestību, piemēram, profesoriem S. Leitisam¹⁰⁵, A. Vikulovam¹⁰⁶, Nollem¹⁰⁷ un, droši vien, vēl dažiem citiem vieglas dzīves tīkotājiem. Bet nebija P. Stradiņa spēkos šo straumi apturēt, jo par aicinātājiem, aši iedzīvojušies, kļuva uzaicinātie paši, savukārt citi ieradās ar LK(b)P CK rekomendācijām, turklāt zēla pazīšanās tīkamās vietas iegūšanai, un tas norisa pietiekami sekmīgi.

Kā redzams no iepriekšējā pārskata, P. Stradiņš tomēr diezgan konsekventi un ierindas mācībspēku komplektēšanā pat visnotaļ balstījās uz vietējiem ārstiem. Tiesa gan, ne vienmēr viņu kvalifikācija tūlīt bija pietiekama docēšanai augstskolā, taču pastāvēja perspektīva augsmei.

¹⁰³ LVA, 1022. f., 6. apr., 27. l., 64. –66. lp.

¹⁰⁴ Turpat, 270. f., 2. apr., 1037. l., 22. lp.

¹⁰⁵ Turpat, 1022. f., 14. apr., 3. l., 7. lp.

¹⁰⁶ Turpat, 1340. f., 10. apr., 11. l., 6. lp.

¹⁰⁷ LVA PA, 101. f., 9. apr., 45. l., 170. lp.

Savukārt iebrucēji centās viņus noniecināt un dažnedažādi kompromitēt, tā atbrīvojot vietu sev un saviem kandidātiem.

Šīsdienas acīm raugoties, ir jau viegli spriest – nē, vajadzēja izvēlēties citu ceļu, tādu, kā Igaunijā un it īpaši Lietuvā, kas centās iztikt pieticīgiem pašu spēkiem, ar laiku izaudzinot savus nacionālos speciālistus. Bet P. Stradiņam jau to neviens neprasīja, vakances bija jāaizpilda! Šeit plašākā skatījumā jāatzīst, ka arī Latvijā medicīnas izglītībā un zinātnē situācija stabilizējās tikai vēlāk, sešdesmitajos gados, kad bija izaugusi jauna un spējīga pašmāju zinātnieku paaudze.

Vēl P. Stradiņam kritiski tiek pārņemts, ka viņš viens pats bija uzņēmies neiedomājami smagu pienākumu nastu, ko nespējis pienācīgi pildīt. Tomēr svarīgāko darba daļu, izpaliekot citiem spējīgiem darītājiem, viņš tomēr izpildīja, lai gan jāpiekrīt, ka it visur klāt būt un it visu sekmīgi paveikt viņš neiespēja. Piemēram, to apliecina kaut vai arhīva dokumentācija (atskaites, pārskati, ziņojumi u. tml.), kas par Medicīnas fakultāti P. Stradiņa vadības laikā ir visai trūcīga un nepilnīga gan salīdzinājumā ar citām fakultātēm, gan arī ar vēlāku laiku, kad dekāna posteņi P. Stradiņa vietā ieņēma citi centīgāki papīru rakstītāji. Arhīvos glabātie protokoli arī liecina, ka pārliedz aizņemtības dēļ P. Stradiņš ne vienmēr ir piedalījies pietiekami svarīgās sapulcēs, sēdēs un sanāksmēs.

Bet būtībā jau no dekāna posteņa P. Stradiņš aizgāja istā brīdī, vēl pirms augsta līmeņa kritikas izteikšanas, pēc kuras būtu bijis jāiet tik un tā. Augsne viņa nobīdīšanai malā jau bija sagatavota, taču P. Stradiņš pasteidzās un izdarīja to pats, pirms tam uzcēlis fakultātes ēku no jauna un nostādījis to uz daudz maz drošiem un stabiliem pamatiem. Turpmākais, kas jau norisa bez viņa tiešas līdzdalības, izpaudās kā fakultātes un mācībspēku kodola daļēja sagraušana (atļaišana no darba, represēšana) un pārkārtošana, lai pielāgotos padomju augstskolas prasībām un virzībai.

Profesors Pauls Stradiņš vēsturē tomēr paliek kā Medicīnas fakultātes atjaunotājs, un tas ir neapstrīdams viņa nopelns, bet, atgriežoties pie raksta sākumā citētajiem J. Stradiņa vārdiem, vēl divas frāzes no tā, ko viņš teicis par savu tēvu – tā bija «izmisīga cīņa par medicīnu Latvijā, par sakņu, par tradīciju saglabāšanu, organizējot, reorganizējot, pārkārtojoties, pielāgojoties, attīstot, izvērsot, radot»¹⁰⁸ un «Ir gandrīz neiespējami iedomāties, ko cilvēks spēj veikt ekstremālos apstākļos»¹⁰⁹.

108 Stradiņš J., Arons K. Ē., Viksna A. (1996) *Tāds bija mūsu laiks...* Rīga, 93. lpp.

109 Stradiņš J. (1999) Rīgas pilsētas 2. slimnīca laikmetu griežos. Grām. : *Acta medico-historica Rigensia*. Rīga, vol. IV, 211. –224. (220.) lpp.

Pateicība

Par konsultatīvu palīdzību raksta tapšanas gaitā pateicos akadēmiķim J. Stradiņam, profesoriem M. Baltiņam un E. Preimatei.

Kopsavilkums

Balstoties uz piecu arhīvu dokumentiem, aplūkota izcilā latviešu mediķa profesora Paula Stradiņa (1896–1958) darbība LVU Medicīnas fakultātes dekāna postenī, kas ilga no 1944. gada 16. oktobra līdz 1946. gada 1. septembrim. Šajā laikā tika atjaunota fakultātes darbība pēc kara postījumiem, no jauna izveidots mācībspēku kodols, palielināts studentu skaits, atsākti zinātniskie pētījumi, iespēju robežās risināti telpu un apgādes jautājumi, izveidots pietiekami stabils pamats fakultātes sekmīgai turpmākai virzībai. Ieviešoties padomju augstskolu tradīcijām, P. Stradiņš, strādājot nemitīgā pārslodzē un paveicot milzu darbu, pēc diviem gadiem iebrāucēju spiediena priekšā no dekāna posteņa atkāpās.

MEDICĪNAS FILOSOFIJA

Juris Zaķis

Latvijas Universitāte

Daudzu gadsimtu laikā sevis un pasaules izzināšanā cilvēki ir gājuši pa savstarpējās attālināšanās ceļu, kuru parasti saucam par specializēšanos. Lai arī jebkurš solis šajā ceļā bija vērsts uz cilvēces kopīgo problēmu risināšanu, dažādi cilvēki tā nozīmību uztvēra visai atšķirīgi. Visai atšķirīgas bija un vēl arvien ir arī cilvēku attieksmes pret, piemēram, medicīnu un filosofiju. Ja medicīna tiek uztverta kā kaut kas jebkuram no mums gandrīz vai vienlīdz nozīmīgs, tad filosofijas nozīmīgumu visvairāk izjūt tikai paši filosofi.

Cilvēku specializēšanās un ar to saistītā viņu noslāņošanās bija kaut kas pats par sevi saprotams laikā, kad visa sabiedriskā iekārta balstījās uz cilvēku un cilvēku grupu diskrimināciju. Šodienas demokrātiju parasti uztveram kā visu cilvēku līdztiesību, kurā, piemēram, ārsts var spriest par filosofiju un filosofs – par medicīnu.

Strīdos dzimstot patiesība. Un, jo vairāk viena no otras ir attālinātas zinātnes, kuru pārstāvji uzsāk strīdu, jo it kā pie lielākas patiesības viņi varētu nonākt. Varētu gan, bet tikai tad, ja viens otru labāk saprastu, viens otrā vairāk ieklausītos un viens otru vairāk cienītu. Tā nu noliksim blakus šo zinātņu pārstāvjus un palūkosimies, kas no tā iznāks.

Vienu no interesantākajiem šādiem eksperimentiem izdarīja ārsts gastroenterologs H. R. Vulfs, profesors zinātnes teorijā S. A. Pedersens un lektors bioloģiskajā psihiatrījā R. Rozenbergs, kopīgi uzrakstot grāmatu *Medicīnas filosofija* [1]. No tās arī ir ņemts šī raksta nosaukums. Atzīstot šo zinātņu savstarpējo līdztiesību, protams, pareizāks būtu virsraksts "Filosofija un medicīna". Bet tad tas pretendētu uz vienādu uzmanību kā no mediķu, tā arī filosofu puses, kas nebūtu pieņemami filosofijai, kuras izziņas metodes un ceļi ir atšķirīgi no tiem, ko šodien izmanto citas zinātnes, medicīnu ieskaitot. Filosofi paši, meklējot tuvināšanās ceļus ar citām zinātnēm, lieto tādus savas darbības lauku apzīmējumus, kā, piemēram, valodas filosofija, vēstures filosofija, reliģijas filosofija, tiesību filosofija, natūrfilosofija (tā gan pastāvēja

tikai līdz laikam, kad dabaszinātnes sāka pievērsties eksaktajām metodoloģijām, par ko runa būs vēlāk), sociālā un politiskā filosofija [2], kas pietiekoši skaidri norāda uz virzību no filosofijas uz kādu “konkrētu” zinātni, bet ne otrādi. Par to liecina arī raksta nosaukumā minētā *medicīnas filosofija*, kas akcentē faktu par filosofijas gatavību sadarboties ar jebkuru zinātni un mūsdienu medicīnas distancēšanos no tās. Šī asimetrija izriet arī no fakta, ka medicīnai ir strikti norobežots darbības lauks, bet filosofijas interešu sfēra, vismaz formāli, ir praktiski neierobežota.

Lai labāk izprastu to, ko šodien mums var dot specializēto nozaru tuvināšanās vai, vismaz, sadarbība kaut kādu konkrētu problēmu risināšanā, ir jāpalūkojas vēsturē uz to, kā un kāpēc šī specializēšanās ir sākusies.

Vecāko mums pazīstamo sabiedriskoto darba organizāciju šodien saucam par naturālo saimniecību. Tās īpatnība ir ražošana tikai šauras cilvēku kopas vajadzībām, kas praktiski izslēdza šodien pazīstamo darba dalīšanu un specializēšanos. Vienīgais, ko šādā saimniekošanā varam dēvēt par darba dalīšanu, bija pienākumu un darba uzdevumu specificēšana starp kopienas vīriešiem un sievietēm, starp bērniem, pieaugušajiem un vecajiem, respektīvi, tiem, kurus šodien mēs sauktu par fiziski atšķirīgiem vai ar atšķirīgu pieredzes bagāžu. Katrā kopienā bija pašiem savs kārtības noteicējs un uzturētājs, pārtikas sagādnieks, dziednieks, audzinātājs utt. Ar visām problēmām tika galā paši, visai bieži viens otru aizvietojoši.

Zināšanu apjomam pieaugot, arvien vairāk kļuva redzams, ka ne visi tās apgūst un spēj apgūt vienādi. Sākās pirmā cilvēku diferenciācija zinošajos, mazāk zinošajos un nezinošajos, bet ne zinošajos vienā virzienā un nezinošajos kādā citā, kā tas ir šodien. Senlaiku gudrie jeb domātāji taču centās izziņāt pasauli tās kopumā. Viņi nenorobežoja savus izziņas laukus, necentās specializēties.

Šodien mēs savu šauro specializāciju attaisnojam, sakot, ka viens cilvēks vairs nevar aptvert visas zināšanu jomas. Gūstot iespēju savas zināšanas būtiski padziļināt kādā noteiktā jomā, mēs bieži nepamanām, ka esam tās sašaurinājuši līdz robežai, kas jau būtiski sāk apdraudēt kā to kvalitāti, tā arī praktiskās lietošanas efektivitāti. Visvairāk tas jūtamas jomās, kas tiešāk skar cilvēku pašu kā vissarežģītāko un komplicētāko dabas veidojumu. Kā to, par ko mēdzam teikt: “Esmu cilvēks un nekas cilvēkam piemītošs man nav svešs.” Tāpēc arī sākotnēji

cilvēku savstarpējās attiecības neatšķirās no cilvēka attiecībām ar pārējo dzīvo dabu. Cilvēks pats taču jutās kā šīs dabas bērns un no tās visai maz atšķirās. No savas dzīves vides, apkārtnes, dabas viņš sevi sāka atšķirt (specializēt) tad, kad iedomājās sevi pacelt tās pārvaldītāja, pakļāveja lomā. Ar šo brīdi mēs šodien arī sākam skaitīt civilizācijas vēsturi, tajā izdalot trīs viļņus [3].

Civilizācijas pirmajā jeb agrokultūras vilnī cilvēks iemācījās sev pakļaut savvaļas augus un dzīvniekus, tos pārveidojot mūsdienu kultūragus un mājdzīvniekos. Kā šīs darbības sākumā, tā arī šodien cilvēku visai maz uztrauca tas, ka ar šādu rīcību viņš ir apturējis daudzu augu un dzīvnieku dabisko attīstību. Vēl vairāk – viņš tos ir padarījis par patstāvīgi dzīvoņiem, par it kā invalīdiem jeb kropļiem.

Otrajā jeb industrializācijas vilnī cilvēks sev pakļāva nedzīvo dabu. Tā bija pamatā mehānistiska, “necilvēciski” aprēķināta rīcība tikai savu interešu labā. Tā novirzīja cilvēkus pa vēl šaurāku specializāciju ceļu. Sākusies kā manufaktūras tipa specializācija agrīnajā industrializācijā, tā vēlāk pārtapa par vēl sašaurinātāko konveijera tipa specializāciju. Tā vienlīdz skāra kā cilvēku praktiskās, tā arī teorētiskās jeb gara darbības sfēras. Cilvēki sašaurināja kā savas profesionālās, praktiskās darbības laukus, tā arī savus uzskatus, sevi mierinot ar to, ka uzskatu plašuma vietā viņi esot guvuši to lielāku “dziļumu”.

Civilizācijas trešo vilni dēvējam par informācijas vilni. Pēc pirmajā vilnī apgūtās dzīvās dabas un otrajā vilnī apgūtās nedzīvās dabas trešajā vilnī galvenā apguves objekta lomā ir nokļuvis pats cilvēks. Arī šeit raksturīga iepriekš iesāktā šaurā specializācija. Tikai sev vien vajadzīgo informāciju apgūst viens no otra šķirtie humanitāro, sociālo, dabas un inženierzinātņu pārstāvji. Nonākuši saskarsmē ar plašākām, vispārcilvēciskākām problēmām, viņi tās risina paši saviem spēkiem, katrs savā lauciņā un ar savām metodēm. Viņi visi grib būt gudri, bet nepamana, ka viņu gudrības jau sākušas konfliktēt viena ar otru. Spilgts piemērs ir no dzīvās dabas atvasinātais attīstības likums darvinismā, kas ir pilnīgi pretējs no nedzīvās dabas atvasinātajam otrajam termodinamikas jeb “bojā ejas” likumam.

Jaunais, trešais civilizācijas vilnis zinātnei izvirza principiāli jaunu uzdevumu. Ja iepriekšējos viļņos izziņas, apguves, pakļaušanas objekts bija kaut kas materiāls, tad tagad, kad objekta lomā ir pats cilvēks, ar tā materiālās puses izpēti vien apmierināties vairs nevar. Cilvēkam bez materiālā ķermeņa ir tikai viņam vien šajā pasaulē raksturīgais gars,

psihe, dvēsele. Risinot cilvēka praktiskajā darbībā radušās problēmas, zinātne līdz šim varēja cilvēka psihi atstāt mitoloģijas vai reliģijas aprūpē. Zinātnei tā bija neērta un neapgūta joma. Ne velti šodien pasaulē vispopulārākajā zinātnes valodā – angļu ar vārdu *science*, ko latviski tulkojam kā *zinātne*, parasti apzīmē tikai tās zināšanu jomas, kas neskar cilvēka būtību. Tieši tajās zinātnieki ir guvuši visredzamākos un atzītākos panākumus, kas pamatoti radījuši priekšstatu par to, ka, piemēram, dabaszinātnes ir visdrošākā zināšanu joma pretstatā humanitārajām un sociālajām zinātnēm.

Bet arī starp dabaszinātnēm ir notikusi diferenciācija, vienām no tām kļūstot par eksaktajām, t. i., matematizētajām, kas pamatā ir zinātnes, kas pēta nedzīvo dabu. To vidū izteiksmīgākās ir astronomija, fizika, ķīmija. Nosaukums “eksaktās zinātnes” pats par sevi jau liecina par to, ka tās it kā apraksta īsto, stingro kārtību, kura gan sastopama faktiski tikai nedzīvajā dabā. Tajā jebkura objekta stāvokli nešaubīgi nosaka ārējie apstākļi. Objektam nav spējas tiem pretoties. Objektam nav citas, “savas dzīves” programmas, kā tikai tā, kuru tam nosaka ārējie apstākļi. Izpētot objekta stāvokļa atkarību no ārējiem apstākļiem var droši prognozēt tā “uzvešanos” jaunos apstākļos. Iemācījušies kvantitatīvi novērtēt (izmērīt) ārējos apstākļus (piem., siltumu vai aukstumu temperatūras grādos), nedzīvās dabas pētnieki tos izmanto matemātiskajos aprēķinos, nosakot objekta stāvokļa maiņu, mainoties apstākļiem. Ārējo apstākļu kopums tika nosaukts par vidi, kas uz objektu iedarbojas ar kaut kādiem spēkiem (piem., gravitācijas, elektriskā lauka, magnētiskā lauka u. tml.). Spēku “klātbūtne” tika konstatēta pēc tā, kā mainās pētāmā objekta stāvoklis. Ja tas mainās – vainīgs ir kāds spēks, ja nemainās – spēku nav. Spēkam tika dots nosaukums pēc tā, kā tas maina objekta stāvokli. Līdz ar to spēks bija “vainīgais” objekta stāvokļa maiņā. Ne objekts pats mainīja savu stāvokli, bet kāds spēks viņam to lika darīt. Objekta stāvokļa izmaiņas lielums tika izmantots kā spēka lieluma mērs (protams, riskējot ar to, ka konkrētajā gadījumā objekta stāvokļa maiņas cēlonis varēja būt ne viens, bet vairāki un pat dažādi spēki).

Spēks tika uzskatīts par cēloni sekām – izmainītajam objekta stāvoklim. No tā arī radies pazīstamais F. Bēkona izteiciens: “Īsti zināt nozīmē zināt cēloņus.” No tā arī nāk mūsdienu pamācība, ka nav jācīnās ar sekām, bet ar cēloņiem.

Dzīvās dabas objekti šādiem aprēķiniem nepakļāvās, jo nebija iespējams tajos ietvert īpašo "dzīvības spēku" kā dzīvās būtnes uzvedības koriģētāju. Dzīvnieku pētnieki (biologi) šo problēmu centās atrisināt, dzīvnieku uzvedības noteicējus iedalot nenosacītajos un nosacītajos refleksos. Vieni no tiem ir dabas doti, dzīvniekā jau agrāk ierakstīti un tāpēc vieglāk prognozējami. Otri top dzīvnieka dzīves laikā kā indivīda īpašā pieredze un tāpēc to lomu var prognozēt tikai, zinot konkrētā dzīvnieka specifisko pieredzi, ko saucam arī par treniņu.

Bioloģiski cilvēks ir dzīvnieka paveids, kuram dzīvniekiem raksturīgo pārvar (nomāc) tikai viņam vienīgajam piemītošā ļoti izteiktā, spēcīgā griba, kuras iespaids uz cilvēka rīcību, uzvedību vismaz pagaidām nav aprēķināms, jo trūkst galvenā – "gribas virzības un tās spēka" kvantitatīvās noteikšanas metodes. Tā vietā medicīna cenšas izmantot cilvēka ķermeņa fiziskā stāvokļa raksturojumus, kuru kvantitatīvos lielumus var noteikt ar fiziķu radītajām metodēm. Kā jau nedzīvās dabas pētišanai radītas, šīs metodes raksturo faktiski tikai cilvēka ķermeni kā nedzīvu objektu. Dvēseles klātbūtni tajā tās konstatēt nespēj, jo nav šim nolūkam radītas. Tā ir kaut kas tieši nesataustāms, nesaskatāms. Tā ir kaut kas gaistošs, "gaisīgs" kā gaiss, kas ietverta šo vārdu vienādajā izcelsmē. Nespējot tajā laikā fiziski noteikt (izmērīt) elektriskā vai magnētiskā lauka klātbūtni, sengrieķu domātājs Faless no Milētas teica, ka dvēsele ir arī nedzīvajiem priekšmetiem, par ko liecinot magnēts un dzintars, radot "spēku no attāluma"

Cilvēka dvēseles klātbūtne "visobjektīvāk" nosakāma tikai ar neeksakto zinātņu metodēm. Tās ir metodes, kuru bāze nav izmērāms lielums un tā apstrāde īpašajā, mākslīgi radītajā matemātisko lielumu valodā (aprēķini), bet gan izsakāma tikai cilvēku dabiskajā valodā vai cilvēka veidotajos vizuālajos tēlos. Tikai tā savu pacientu dvēseles stāvokli varēja noteikt S. Grofs, savu pētījumu rezultātus formulējot kā smagus pārmetumus mūsdienu karteziānismam un ņūtonismam, kas novedis pie tā, ka cilvēku šodien raksturojam tika pēc viņa fiziskā stāvokļa [4].

Uzskats, ka cilvēkam ir viens no otra atdalāmi ķermeņi un dvēsele, ir radies jau minētās diferenciacijas tendences rezultātā. Jau pirmajā civilizācijas vilnī cilvēki iemācījās dziedēt dzīvnieku brūces, šis iemaņas turpmāk izmantojot arī cilvēka ķermeņa aprūpē. Arī šodien jaunās cilvēka ķermeņa ārstniecības metodes vispirms tiek pārbaudītas pie dzīvniekiem. Vulgāri izsakoties, cilvēka ārstēšanai tiek izmantotas lopu

ārstēšanā pārbaudītās metodes ar pārlicību, ka tās vienlīdz derīgas kā tiem, kam ir dvēsele, tā arī tiem, kam tādas nav.

Šīs pieejas attaisnošanai ērti bija pieņemt, ka cilvēka ķermenis un viņa psihe (dvēsele) ir savstarpēji nodalāmi, ka tos var ārstēt vienu no otra neatkarīgi. Vēl vairāk – to ārstniecībā ir izmantojamas pilnīgi atšķirīgas metodes.

Un tā kādreizējā cilvēkam kā vienotai sistēmai radītā dziedniecība (no vārdiem *dzīt vai dzīvot* ar nozīmi *kļūt vai būt veselam*) tika sadalīta cilvēka ķermeņa ārstniecībā, kuru nosauca par medicīnu, un cilvēka gara kopšanā, kurā kopēju lomu uzņēmās dažādi audzinātāji un ideologi, līdz tā nonāca psihologu, psihiatru un psihoterapeitu rokās. Vērojot panākumus, ko guva eksaktajām zinātnēm arvien vairāk pietuvojusies medicīna, psihologi centās darīt to pašu, izvēloties ķermeņa pētniecības metodes kopējošo psihometrijas ceļu.

Un tā filosofija palika vienīgā uz cilvēka gara problēmām orientētā zinātne, kas neizvēlējās (pagaidām?) eksakto zinātņu ceļu, kaut gan mēģinājumi tam tuvoties ir bijuši. Kā viena no izteiksmīgākajām neeksaktajām zinātnēm filosofija var samērā viegli nodibināt kontaktus ar citām neeksaktajām zinātnēm, bet tai visai grūti ir kontaktēt ar eksaktajām zinātnēm. Par to liecina arī iepriekš minētā *vēstures filosofija* un citas, kuru vidū nav fizikas filosofijas. Tā vietā fizikā cenšas veidot paši savu “eksakto filosofiju”. Filosofija varēja iet kopsolī ar medicīnu tad, kad medicīnā vēl nebija iespiedusies eksakto zinātņu metodoloģija. Pēc tam, kad tas jau noticis, medicīna vairāk orientējas uz kontaktiem ar tipiskajām nedzīvās dabas zinātnēm – fiziku un ķīmiju.

Par šādas medicīnas pārorientācijas sākumu var uzskatīt 16.–18. gs., kad Eiropā parādījās ārstniecības virzieni, kuri šodien pazīstami kā jatrofizika un jatroķīmija.

Pirmo soli filosofijas tuvināšanai eksaktumam spēra jau sengrieķu domātāji. Aristotelis to darīja visai uzmanīgi, norādot, ka “eksakta kārtība” ir iespējama tikai aiz Mēness orbītas, bet ne šajā, cilvēku apdzīvotajā pasaulē. Tas nozīmē, ka īsti eksakta viņa uzskatos var būt tikai astronomija. Un tomēr kā Aristotelis pats, tā arī citi sengrieķu domātāji bija pārlicināti, ka Visumā noteikti jābūt kādai kopējai stingrai kārtībai. Ne velti viņi to nosauca par Kosmosu (gr. *kosmos* – kārtība).

Dēmokrits šo kārtību iedomājās kā tukšumā klejojošus dažādus, ne-traumējamus, nesagraujamus un mūžīgi nemainīgus atomus. Aristotelis to iedomājās kā pasaules izveidojumu no pieciem pamatelementiem.

Viens no tiem – ēters, bija līdzīgs Dēmokrita tukšumam, bet pārējie četri – zeme, ūdens, gaiss un uguns. Šie četri pamatelementi ir veidoti četrām stihijām – siltā, aukstā, sausā, slapjā kā to “savienojumi”. Skaidrs, ka savienoties var tikai nekonfliktējošās stihijas – siltais ar slapjo, aukstais ar sauso u. tml., bet ne savstarpēji konfliktējošie jeb viens otru izslēdzošie siltais un aukstais vai sausais un slapjais. Tur, kur ir siltums, nevar būt vienlaicīgi aukstums, un tur, kur ir sausums, vienlaicīgi nevar būt arī slapjums. Tie pāriet viens otrā, viens otru it kā izspiežot. Šī pāreja var būt pakāpeniska. Starp aukstumu un siltumu var būt daudz dažādu starppakāpju ar kaut ko līdzīgu aukstuma un siltuma līdzsvarojuma stāvoklim tieši pa vidu. Tajā it kā nav ne silts, ne auksts. Šī punkta izvēle ir it kā brīva, un nav nejaušība, ka cilvēki to izvēlējas pēc sava ieskata, to nosaucot par normāliem apstākļiem jeb pareizu sajaukumu (lat. *tempera* – pareizs sajaukums), no kā arī tika atvasināts noviržu lieluma (grādu) mēra nosaukums – temperatūra.

Tā ir uz Zemes. Debesīs turpretī nav sajaukumu. Tur viss ir savstarpēji strikti nodalīts. Tur labais ir nošķirts no ļaunā, Dievs no velna, pareizais no nepareizā. Tur ir vai nu kaut kas (spīdekļi) vai nekas (telpa starp tiem). (Par šī priekšstata pārņemšanu uz Zemes uzskatāma Dēmokrita paustā doma, ka viss pasaulē sastāv tikai no kaut kā – atomiem un nekā – tukšas telpas starp tiem). Tur viss ir “normas robežās”, kārtīgs.

Visvairāk sajuktais uz mūsu Zemes ir pats cilvēks, kurš vienreiz ir pārāk auksts, bet citreiz – pārāk karsts, vienreiz pārāk sauss, bet citreiz – pārāk slapjš. Un ir vajadzīgs kāds, kas specializējas uz viņa izlabošanu jeb “iedzīšanu normas robežās”. Ja ar kādu tas neizdodas, tas jāizdala kā nepareizais, invalīds (angl. *invalid* – nederīgs) vai pat pilnīgi nederīgais. Un tā nu ir vajadzīgs kā labotājs, tā šķirotājs.

Ja cilvēki šodien ir tik dažādi, tik šauri un dziļi savās jomās specializējušies, tad nevaram vairs būt droši, ka viņiem visiem ir izmantojami vieni un tie paši “dvēseles veselības” uzturēšanas un uzlabošanas paņēmieni. Līdz šim no medicīniskās aprūpes viedokļa cilvēkus diferencējām pamatā pēc to fiziskās specifikas, vairāk vai mazāk atšķirīgu aprūpi piemērojot tikai vīriešiem un sievietēm, bērniem un pieaugušajiem, invalīdiem un “normālajiem”. Daudz mazāk tika ievērots tas, ka atšķirīgā fiziskā kondīcija (Aristoteļa shēmā: silts, auksts, sauss, slapjš) praktiski neizbēgami ir saistīta ar atšķirībām šo cilvēku psihēs. Ārstējot cilvēka ķermeni, nereti tika traumēta viņa psihe, un otrādi.

Jau sen Eiropas zinātnē ir izveidojies uzskats, ka īstās zināšanas par pasauli ir tās, kas nav atkarīgas no cilvēka piederības vienai vai otrai rasei, vienai vai otrai nācijai, vienam vai otram dzimumam, vienai vai otrai vecuma grupai vai pat paaudzei. Ja kaut ko uzskatījām par loģisku, pietiekoši argumentētu vai skaidru, tad par kritēriju izmantojām tikai kaut kāda "normāla" (konvencionāla vai standartizēta) pieauguša vīrieša uzskatus, kurus nosaucām par attīstītiem, mūsdienīgiem, kultūrāliem, objektīviem. Par galveno medicīnas interešu un izpētes objektu kļuva ne konkrētais indivīds, bet gan šis vispārinātais cilvēka tips. Tas bija standarts, pret kuru varēja identificēt dažādas novirzes, katra no kurām tika nosaukta savā vārdā, tautas valodā iegūstot vienotu apzīmējumu *slimība*.

Šiem uzskatiem nostiprinoties, slimu cilvēku sākām dēvēt par cilvēku, kuram ir slimība. Tā bija jauna diferencēšana, no cilvēka it kā nodalot viņa slimību, tāpat kā agrāk no ķermeņa tika nodalīta psihe. Līdz ar to par medicīnas uzdevumu kļuva ne cilvēka ārstēšana, bet gan viņa atbrīvošana no slimības, ko plašākā nozīmē nosaucām par "slimību apkarošanu". Un tikai šodien sākam pamanīt, ka, karojot ar slimībām, mēs cilvēku pašu esam atstājuši ārpus sava uzmanības loka. Cenšoties cilvēkā likvidēt jebkuras novirzes no iedomātās normas (to nodrošinot, padomju laikā ziņojām valdībai par "plāna sekmīgu izpildi"), mēs faktiski vienlīdz uzbrūkoši esam pret jebkuru no tām. Kā pret tām, kas nokauj cilvēka aktivitāti, tā arī pret tām, kas rada pārāk lielu aktivitāti. Kā pret muļķību, tā arī pret ģenialitāti (ne velti sakām, ka no muļķības līdz ģenialitātei taču ir tikai viens solis). Vārdā medicīna (lat. *medicina* – ārstniecība, dziedniecība [5]) ietverto šīs zinātņu nozares sākotnējo sūtību – kā cilvēka ķermeņa, tā arī viņa psihes dziedniecību sašaurinot līdz tikai viņa ķermeņa ārstniecībai. Ārstēt taču nozīmē tikai pildīt ārstam uzticēto (uzdoto) pienākumu. Jau pats dziedniecības nosaukums norāda uz tās pamatuzdevumu rūpēties par galveno, kas ir cilvēkam – par viņa dzīvību, par viņa dzīvotspēju. Ja ārsta uzdevumos varam ieskaitīt to, lai bērns ātrāk kļūst nobriedis, lai pieaugušais ilgāk nenoveco, lai cilvēks iegūtu "nedabisku" atmiņu, spēku, izturību un veiklību, lai spētu pretoties jebkurai slimībai *jebkuros apstākļos utt., tad dziednieka uzdevums ir aprūpēt cilvēka dzīvi tādu, kādu daba viņam to ir devusi un viņš pats ar savu apzinātu rīcību to veidojis. Ārstam ir jāpilda pacienta vēlme, lai cik "nedabiska" tā arī nebūtu. Ja klonēšanu viņš uzskatīs par labāko veidu cīņā pret slimībām, tad nepildīs savu*

pienākumu, no tās atsakoties. Dziedniekam turpretī tā nav savienojama ar to, kas uzskatāma par cilvēka dzīvi, un tāpēc nav praktizējama. Ārsts apturēs grūtniecību un izmainīs cilvēka dzimumu. Ārsts nespējīgo pārvērtīs ģēnijā un bērnu pirms laika pārvērtīs pieaugušajā. Dziednieks neapturēs dabisko grūtniecības ceļu, par vīrieti dzimušo nepārtaisīs par sievieti. Viņš ļaus cilvēkam attīstīt viņam dabas dotās spējas, bet nedos viņam neko nedabisku. Viņš ļaus bērnam pašam pārtapt pieaugušajā tad, kad tas būs nogājis dabas paredzēto savas fiziskās un garīgās attīstības ceļu, kuru paātrināt nav iespējams, nedegradējot rezultātu. (Vai tad pietiekoši jau neesam pārliecinājušies par to, ka cerētās akcelerācijas vietā, bērnam it kā paātrināti kļūstot par pieaugušo, esam atzinuši, ka šodien bērnu no pieaugušā šķir daudz plašāks jaunības diapazons par to, kāds tas bija agrāk.)

Par negatīvām un tāpēc ārstējamām novirzēm mēs esam gatavi atzīt pat sievišķību un bērnišķību. (Tikai atmiņās par mežonības laikiem mēs tādu vērtējumu vēl nedodam vīrišķībai.) Un to visi mēs darām uz it kā "objektīvu", izmērītu un tāpēc neapstrīdamu datu bāzes. Mums nav jādoma, bet tikai jānolasa mēraparāta rādījums. Ar nožēlu mēs atskatāmies uz saviem priekšgājējiem, kuriem nebija tādu iespēju, jo viņi taču vēl nezināja, kā tas "pareizi" darāms. Viņi pat nezināja, kas ir pareizs un kas – nepareizs un tāpēc ārstējams.

Tas nu gan nav nekas cits kā mūsu augstprātība. Var droši apgalvot, ka mūsu priekšgājēji zināja tik daudz kā tāda, ko mēs šodien vairs nezinām un pat necenšamies izziņāt. Protams, ka viņiem nebija tik plašas novērojumu bāzes, kāda mums ir šodien. Tā vietā viņi bija attīstījuši sava prāta spējas, kas viņiem, runājot Dēmokrita vārdiem, deva iespēju pētīt ne tikai acīm redzamo jeb tieši uztveramo, bet arī apslēpto, tieši neuztveramo. (Stāsta, ka mūža beigās Dēmokrits esot sevi padarījis aklū, lai ar acīm tieši saskatāmais viņam netraucētu "ielūkoties" pasaules uzbūves acīm nesaskatāmajos dziļumos.)

Minētie Dēmokrita spriedumi attiecas uz dabas pētīšanu un apstiprina to, ka viņa laikā tajā bija visai ierobežotas eksperimentālās pētniecības iespējas. Un tomēr tieši viņš "izgudroja" atomus, kurus tā īsti "saskatīt" cilvēki iemācījās tikai pēc 22 gadsimtiem!

Arvien vairāk sevi apbruņojot ar jaunām pētīšanas ierīcēm un paņēmieniem, kā arī cenšoties atbrīvoties no dažādu gudro vai sevi par tādiem uzskatošo uzspiestā mantojuma, cilvēki vairāk sāka pievērsties empīriķai, eksperimentam.

Empīrisms balstās uz to, ko varam saskatīt, nomērīt, precīzi aprakstīt un pat reproducēt. Tā avots ir cilvēku tiešā uztvere, pēc kuras vadās jebkurš dzīvnieks. Tā ir it kā neapšaubāma, un tāpēc it kā vienīgā der par pamatu drošiem secinājumiem.

Empīriķim nevar iestāstīt, viņu nevar ar vārdiem pārliecināt. Viņam visu vajag pašam redzēt, visu vajag nosvērt un izmērīt. Visam vajag būt objektīvi noteiktam, reģistrētam, ne aprakstāmam, bet uzrakstāmam. Tā ir atskaite vai ziņojums, bet ne tēlojums vai pārdomas. Tie ir dati, rādītāji, bet ne spriedumi, secinājumi.

Empīrisma pretstats ir racionālisms. Tas balstās uz cilvēka domas spēku, uz viņa spēju izprast, izdomāt. Ja empīriskais ir gatavs tālākai "izmantošanai" tūlīt pēc tā iegūšanas, tad racionālais ir gatavs tikai pēc tam, kad "cilvēks ir apdomājies", kad viņš tikko kā uzzināto ir salīdzinājis ar savu iepriekšējo pieredzi, izsvēris un izsijājis. Vēl vairāk – uz tā pamata radījis kaut ko pavisam jaunu, ne vairs uz novērojumiem, bet uz prāta balstītu. Racionālists pasauli izzina ne ar mēraparātiem, bet ar gudrību.

Racionālisms balstās uz domas spēku, ar kuru visā pasaulē apveltīti ir tikai cilvēki. Guvis ierosmi empīriķā, racionālisms ļauj iziet ārpus tās robežām, kur gan secinājumi vairs nav tik droši ar savu konkrētumu, bet ir daudz spēcīgāki ar savu vispārinājumu. Ja uz empīriķu balstītie slēdzieni pamatā ir induktīvi, tad uz racionālismu balstītie ir vairāk deduktīvi.

Eiropas zinātņu dzimtenes – Senās Grieķijas gudrie savas zināšanas smēlās ne empīriķā, bet racionālismā, kas, kā jau minēju, bija saistīts ar viņu ļoti ierobežoto empīriskās pieredzes bāzi. Tāpēc tās mūsdienu valodā nebūtu jāsauc par zināšanām (ar zināšanām saprotot to, kas balstās uz empīriski izzinātā), bet par gudrību, kuras pamats ir gudrošana, izgudrošana. Tāpēc arī viņi paši to nosauca par filosofiju.

Filosofija ir gudrības mīlestība. Gudrība ir galvenais, pēc kā tiecas cilvēks. Cilvēku izziņas tieksmei nav robežu. Tas nozīmē, ka gudrība ietver sevī visu.

Sava plašuma, interešu neierobežotības dēļ filosofija pirmā saņēma sitienus no nozarēm, kas veidojās tai blakus ar konkrētākām, šaurākām ievirzēm. Šo ieviržu pamatā bija konkrēta prakse, konkrēti praktiski svarīgi jautājumi. Tās ieguva profesiju nosaukumus. To labākos pārstāvjus sauca par profesoriem.

Medicīna veidojās kā dziedinātāju profesija. Tā nevarēja nodarboties ar "tukšu filosofēšanu", jo no tās tika prasīti konkrēti praktiski

rezultāti. Cenšoties tos dot medicīna bija spiesta norobežoties no traucētājiem, starp kuriem bija arī ambiciozā filosofija. Turpmāk medicīna pati sadalījās nozarēs atkarībā no konkrētajiem mērķiem, izvēlētajam metodēm un pieejām.

Vadoties pēc mehānistiskās un atomistiskās pieejas, arī cilvēka ķermenis kā vienota sistēma jeb organisms tika "anatomizēts" (uzšķērsts un sadalīts) apakšsistēmās, orgānos, audos, šūnās utt. Padujas universitātes 16. gs. medicīnas students Vezālijs anatomizēja cilvēka ķermeni, bet Koperniks – Saules sistēmu. Mehānistiskā un eksaktā pieeja bija guvusi virsroku.

Arī filosofēt šodien vairs nevar par visu reizē. Tāpēc ir parādījušās "nozaru" filosofijas. Tāda ir arī medicīnas filosofija. To varētu saukt arī par metamedicīnu. Tās mērķis ir pētīt ne pašu medicīnu, bet medicīnu kontekstā ar to veidojošajiem "ārējiem apstākļiem". Izmantojot morfoloģijas definīciju – "zinātne par dzīvo organismu veidu un uzbūvi atkarībā no funkciju un eksistences apstākļu maiņas" – to varētu arī dēvēt par medicīnas morfoloģiju, t. i., par medicīnas kā "zinātnes par dzīvo organismu" pašas "veida un uzbūves atkarības no funkcijas un eksistences apstākļiem".

Medicīnai ir jāprot arī filosofēt, ar to saprotot ne tikai sava redzesloka paplašināšanu, tajā iekļaujot to, kam esam iemācījušies paiet garām, bet arī savu šodien izmantoto pieeju un metožu klāsta kritisku pārlūkošanu. Skaidrs, ka vieglāk un drošāk ir virzīties pa ierasto ceļu, pat nepalūkojoties, kas ir tā abās pusēs, pat nepamanot (vai arī izliekoties nemanām), ka tepat netālu citi jau ieminuši jaunas takas.

Par visnozīmīgāko medicīnas filosofijā uzskatāma tās loma, šauro ķermenisko redzes lauku papildinot ar skatījumu uz cilvēka dvēseli. Tā ir zināma atgriešanās pie kādreizējā universalisma, kura došana bija klasiskās universitātes misija.

Universitāte kā spilgtākais klasiskās augstskolas modelis, neskatoties uz ne visai apsveicamām un pamatotām novirzēm pēdējā gadsimta laikā, ir veidots tā, lai uz plaša vispārīgo studiju pamata nodrošinātu augstākā profesionālisma ieguvu. Daudzus gadsimtus šo pamatu deva filosofija, kurā ietilpa visas teorētiskās pamatzināšanas dabas, humanitāro un sociālo zinību jomās. Tikai uz to pamata varēja iegūt kādu no tajā laikā par augstākajām uzskatītām profesijām – jurista, teologa, mediķa. Vēl šodien tās ir valsts mērogā visstingrāk reglamentētās profesijas (sakarā ar oficiālo baznīcas šķiršanu no valsts pārvaldes teologa profesijas vietā

tiek minēta plašākā izglītības darbinieka vai skolotāja profesija; interesanti atzīmēt, ka tikai latviešu valodā par mācītāju saucam nevis to, kas māca bērnus skolā, bet to, kas sprediķo baznīcā).

Nemot savā aprūpē ne tikai cilvēka ķermeni, bet arī ar to cieši saistīto psihi medicīna varētu nebaidīties no sava nosaukuma tulkojuma latviešu valodā – dziedniecība, līdz ar to nenovēršoties no tām problēmām, no kurām oficiālā medicīna ir novērsusies, atstājot rīcības brīvību neprofesionāļiem.

Mūsdienu profesionālā medicīna ir ļāvusi sevi iespiest šauros rāmjos, kurus, no vienas puses, nosaka eksaktās dabaszinātnes ar tām raksturīgajām “objektīvajām” testēšanas metodēm, bet, no otras puses – juridiskā atbildība par ikvienu cilvēku kā autonomu un unikālu tiesību subjektu. Sajūtot arvien pieaugošo apdraudējumu no cilvēku tiesību sargājošo puses kā par neuzņēmību, tā arī par iedrošināšanos, mediķi ir iemācījušies “meklēt glābiņu” tikai eksaktajās zinātnēs.

Starp daudzajām principiāla rakstura problēmām, ko rada šāda pieeja, minēšu tikai vienu. No cilvēka kā mehānisma vai organisma viedokļa jebkura novirze no “normas” var būt dīvos atšķirīgos virzienos – zem normas vai pāri normai. Mehānisma vai organisma funkcionēšanā tās abas ir vienlīdz nevēlamas un tāpēc novēršamas, abas ir “temperējamas”. Citādi ir ar cilvēka psihi, kurai novirzes no normas var būt it kā tikai vienā – nepietiekamības – virzienā. Atzīstot “pārpietiekamību” par vienlīdz nevēlamu un tāpēc ārstējamu, medicīniski aprūpējamajos būtu jāiekļauj ne tikai nepilnvērtīgie, bet arī “pārpilnvērtīgie” jeb ģēniji.

Šī problēma turpmāk kļūs arvien aktuālāka, jo, ja pirmie divi minētie civilizācijas viļņi no vairuma cilvēku prasīja lielu fizisko piepūli, tad pašreizējais – trešais vilnis visvairāk noslogos cilvēku psihi. Un mūsdienu medicīnai ir jābūt uz to gatavai. Vienu no ceļiem šajā virzienā piedāvā medicīnas filosofija.

Nobeigumā gribu atgādināt ierosmi, ko guvu kādā AML rīkotajā seminārā par medicīniskās izglītības problēmām Latvijā, kurā citu starpā uzstājās arī mums visiem labi pazīstamais Kristaps Kegī, pastāstot, ka pirms medicīnas studijām viņš vairākus gadus esot studējis franču literatūru. Nezinu, ko ar to mums gribēja pavēstīt pats Kristaps Kegī, bet es atļāvos to interpretēt šādi: sievieti izārstēt var tikai tas, kurš ir studējis franču romānus, jo tajos par sievietes kaitēm ir pateikts daudz vairāk, nekā vislabākajās medicīniskās ārstniecības grāmatās.

Literatūra

1. Wulff H. R., Pedersen S. A., Rosenberg R. (1986) *Philosophy of Medicine*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
2. Kuncmanis P., Burkats F. P., Vidmanis F., Veiss A. (2001) *Filozofijas atlants, attēli un teksti*. Rīga: Zvaigzne ABC.
3. Toffler A. (1990) A. *The Third Wave*. Bantam Books, New York, Toronto, London, Sydney, Auckland.
4. Grof S. (1985) *Beyond the Brain*. State University of New York Press.
5. *Latīņu–latviešu vārdnīca*. (1955) Rīga: Latvijas valsts izdevniecība, 552. lpp.

METHICILLIN RESISTANCE IN STAPHYLOCOCCI

Aija Žilevica¹, Ilze Vingre²

¹University of Latvia, Faculty of Medicine
1a Šarlotes Str., Rīga, Latvia, LV 1001

²Hospital of Traumatology and Orthopedics
12/22 Dunties Str., Rīga, Latvia, LV 1005

Meticilīnrezistentie stafilokoki ir kļuvuši par nozīmīgu klīnisku problēmu, jo bieži ir polirezistenti. Laboratorā diagnostika ne vienmēr ir precīza, jo stafilokokiem ir raksturīga heterorezistence, t. i., tikai daļa no populācijas šūnām ir rezistenta. Lai precīzi diagnosticētu stafilokoku meticilīnrezistenci, ir nepieciešams mainīt standarta metodiku. Darbā iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka, lietojot disku difūzijas metodi, obligāti ir jāstrādā ar NaCl saturošu Millera-Hintonu agaru, bet rezultāti jāapstiprina, vai nu, sējot kultūru oksacilīnu saturošā agarā, vai ar polimerāzes ķēdes reakciju, nosakot mecA gēnu stafilokokos. Strādājot ar standarta metodi, netiek atklāti gandrīz 6% rezistentu celmu.

Introduction

During the past five decades of antibiotic use important changes occurred in patterns of antibiotic resistance of *Staphylococcus* spp. Penicillin resistance became widespread shortly after penicillin was introduced in the 1940. Ten years later resistance to anti-staphylococcal antibiotics emerged as a major problem. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was first detected in the UK in 1960, soon after the introduction of penicillinase – resistant penicillin. It has since become an increasing clinical problem worldwide both in community – acquired and nosocomial infection (Žilevica, Vingre, 2001; Fischetti et al., 2000; Bouza et al., 1999; Lowy, 1998).

Staphylococcus epidermidis is also an important nosocomial pathogen that has emerged as major microorganism in hospital – acquired infections. The susceptibility of *S. epidermidis* strains to antibiotics varies considerably and many clinical isolates bear methicillin – resistant

phenotype (methicillin-resistant *S. epidermidis* – MRSE) (Cuny, 2000, Gaszewska – Mastalarz et al., 1998, Schmitz et al., 1999).

Therefore, knowledge of the prevalence of these microorganisms at a national level is of clinical importance (Deplano et al., 2000, Schito et al., 1999, Oliveira et al., 1998; Murchan et al., 1998, Witte et al., 1997).

This study was undertaken to present data on prevalence of methicillin – resistant staphylococci (MRS) in surgical hospital and to precise protocol for methicillin susceptibility testing.

Materials and methods

Bacterial strains

We included in this study a total of 1570 clinical *Staphylococcus* spp. isolates collected in 1998–2000 from clinical specimens in surgical 300-bed hospital. Most of these isolates were from wounds, skin, abscesses, and osteomyelitis, followed by blood, indwelling artificial devices, throat a.o. All isolates were Gram-positive catalase-positive clustering cocci. Included were 888 coagulase-positive isolates identified as *S. aureus* and 682 coagulase negative isolates identified as *S. epidermidis* group by the conventional tests, such as coagulase, phosphatase, hemolysis, susceptibility to novobiocin, acid production from maltose, mannitol a. o. and automated BBL Crystal system (Becton – Dickinson).

Methicillin (oxacillin) susceptibility testing

Standard agar diffusion technique with commercial disks (BBL Microbiology Systems) was used. Oxacillin disk with a potency 1 µg of oxacillin was used for detection of methicillin-resistance. Because of difficulties in detecting cross-resistance among the penicillinase-resistant penicillins (methicillin, oxacillin), the oxacillin disk is now the recommended choice for detecting methicillin-resistant staphylococci (Koneman et al., 1997). Plates were incubated at 35°C for 24h when zones of inhibition were measured. Plates with *S. epidermidis* cultures were incubated for 48h.

S. aureus ATCC 29213 was used as a methicillin-susceptible control strain.

To optimize the susceptibility testing the same medium supplemented with 2% and 5% NaCl was used and plates were incubated in parallel at 32°C and 35°C.

Methicillin resistance was confirmed by the following methods:

- 1) by agar dilution method using MHA with 6 mg/ml oxacillin and 4% NaCl, incubation at 35°C (oxacillin screen plate);
- 2) detection of the *mecA* gene by polymerase chain reaction (PCR) (Murakami et al., 1991).

Results

In total 52 strains of methicillin-resistant staphylococci (14 MRSA, 38 MRSE) using the standard agar disk diffusion method were recorded. In average the incidence rate for MRSA was 1,8%, and for MRSE 4,98%. Resistant strains were isolated from various clinical materials – indwelling artificial devices, biopsies, wounds, skin and blood.

It is known that the resistance of *S. aureus* and *S. epidermidis* to penicillinase-resistant penicillin is particularly difficult to detect in the laboratory hence the heterogeneity of the expression of the resistance trait. The species of staphylococci may be hetero-resistant – i. e., only a small fraction of the bacteria in a culture express resistance. For a laboratory determination of staphylococcal susceptibility to methicillin special precautions should be used, concerning various physical and chemical factors that can influence the result. It has been suggested that such factors as presence of NaCl in medium, the incubation t°, inoculum size a. o. may influence the expression of methicillin-resistance in staphylococci (Varaldo a.o., 1984) so it was recommended to use salt – supplemented MHA (2%, 4%, 5%) and incubate plates at 30°–35°C (Koneman et al., 1997, Walker, Brown, 1999, Hasselman a.o. 2000).

In our experiments we tested the influence of the presence of NaCl (2% and 5%) in the test medium and two different incubation regimens (32°C, 35°C) on the in vitro susceptibility of staphylococci to oxacillin for finding the optimal conditions. The results were compared with those obtained by standard method (un-supplemented MHA, t° 35°C).

From 14 strains of MRSA and 28 strains of MRSE the great majority behaved as resistant both in the un-supplemented medium and in the salt supplemented (2%, 5%) media. Only one isolate which showed

intermediate zone sizes in the un-supplemented MHA behaved as resistant in the salt supplemented medium and one displayed a reverse pattern – it displayed methicillin resistance in un-supplemented MHA and behaved as sensitive in the 2% and 5% NaCl supplemented media. No effect of different t° regimens was registered.

Most interesting results were recorded in the experiments with testing of methicillin sensitive staphylococci strains. In total 106 strains were tested in salt supplemented MHA. From 78 cultures of methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) 4 behaved as resistant, from 28 cultures of methicillin sensitive *S. epidermidis* (MSSE) 2 was recorded as resistant. The same results were obtained in all experiments (2% and 5% Na Cl, 32° un 35°C), (Table 1).

Table 1

Detection of methicillin – resistance in Staphylococci in standard and salt-supplemented media

| Microorganisms | No.of isolates | Standard MHA | | MHA+5% NaCl | | MHA+2% NaCl | |
|-----------------------|----------------|--------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | | sensitive | resistant | sensitive | resistant | sensitive | resistant |
| <i>S. aureus</i> | 78 | 78 | – | 74 | 4(5,4%) | 74 | 4 (5,4%) |
| <i>S. epidermidis</i> | 28 | 28– | – | 26 | 2(7,1%) | 26 | 2(7,1%) |
| In total | 106 | 106– | – | 100 | 6(5,6%) | 100 | 6(5,6%) |

So, the number of MR strains was remarkably heightened in the salt-supplemented media.

The methicillin-resistance of all MRS isolates with a special attitude to newly recognized resistant strains was additionally tested in two tests. According to European Anti-microbial Resistance Surveillance System (EARSS) documents methicillin-resistance in staphylococci should be additionally determined by oxacillin screen plates or the polymerase chain reaction for the *mec-A* gene (Goetsch a. o., 2000).

In our experiments methicillin-resistance of staphylococcal strains was confirmed by both methods (results not shown).

So, using the salt-supplemented medium we succeeded to record methicillin-resistance additionally in 5,6% of staphylococcal strains primarily evaluated as sensitive in standard tests.

Discussion

The prevention and control of infections caused by MRS has become increasingly important in recent years. MRS are characterized by consistent resistance to β -lactam antibiotics – penicillin and cephalosporin very often become multi-resistant to another anti-microbial.

The insusceptibility of these isolates to most anti-staphylococcal antibiotics makes these strains a potentially serious public health problem. Therefore precise diagnosis of methicillin-resistance in staphylococci is of the great clinical significance.

The hetero-resistant nature of MRS has led to technical difficulties in identifying methicillin – resistant strains. If the proportion of resistant organisms in clinical specimens is small it may be missed. Several recommendations exist for detection in vitro methicillin-resistance in Staphylococci, but it has been suggested that no one of phenotypic methods is absolutely reliable and more than one test should be used (Hasselmann a.o., 2000, Walker, Brown, 1999, Valardo a.o., 1984, Acar a.o., 1980).

The most reliable is the detection of *mecA* gene, a genotypic marker of resistance by PCR – the high level of resistance to penicillinase– resistant penicillin requires the presence of the *mecA* gene that encodes penicillin-binding protein PBP 2a (Lowy, 1998, Frebourg et al., 1998, Goetsch a.o., 2000).

According to our data usage of salt-supplemented MHA is absolutely necessary for determination of methicillin-resistance in staphylococci. Using the un-supplemented medium we missed about 6% of resistant strains. No difference was found between 2% and 5% NaCl media and incubation regimens 32° and 35°C. Both confirming methods – oxacillin screen plate and detection of *mecA* gene showed identical results.

Conclusion

The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in the hospital is not high. It appears to be more frequent in coagulase negative staphylococci. The addition of NaCl to the test medium heightens the number of MR strains detected. We recommend to use NaCl supplemented MHA and confirm the results in oxacillin screen plate or by detection of *mecA* gene.

Acknowledgement

This study was supported by the Grant 01. 0012. 10. 1 of the Latvian Council of Science.

References

1. Acar, J. F. (1980) The disk susceptibility test. In V. Lorian (ed.) *Antibiotics in laboratory medicine*. The Williams, Wilkins Co., Baltimore, 24–54.
2. Bouza, E., Perez-Molina, J., Munoz, P. (1999) Bloodstream infections in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 5, 2S1–2S12.
3. Cuny, C., Witte, W. (2000) In vitro activity of linezolid against staphylococci. *Clin. Microbiol. Infect.*, 6, 331–336.
4. Deplano, A., Witte, W., Van Leuwen, J., Struelens, M. J. (2000) Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgium and neighboring countries. *Clin. Microbiol. Infect.*, 6, 239–245.
5. Fischetti, V. A., Novick, R. P., Feretti, J. J., Portnoy, D. A., Rood, J. I. (2000) *Gram-positive pathogens*. ASM Press, Washington, 307–470.
6. Frebourg, N. B., Nouet, D., Lemee, L., Martin, E., Lemeland, J. F. (1998) Comparison of ATB Staph, Vitek, and E – test methods for detection of oxacillin hetero-resistance in staphylococci possessing *mecA*. *J. Clin. Microb.*, 36, 52–57.
7. Gaszewska-Mastalarz, A., Bartoszewicz-Portyrala, M., Przondo-Mordarska, A., Mordarski, M., Zakrzewska-Czerwinska, J. (1998) Characterization of coagulase – negative *Staphylococci* by primer-specific polymerase chain reaction and ribotyping. *Clin. Microbiol. Infect.*, 4, 27–32.
8. Goettsch, W., Bronzwaer, S. L., de Neeling, A. J., Wale, M. C., Aubry-Damon, H., Olsson-Liljequist, B., Sprenger, M. J., Degener, J. E. (2000) Standardization and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Clin. Microb. Infect.*, 6, 59–63.
9. Hasselman, C., Buber-Weg, M. (2000) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESMID), European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by agar dilution. *Clin. Microbiol. Infect.*, 6, 1–7.
10. Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., Winn, W. C. (1997) *Diagnostic Microbiology*. Lippincot, 785–856.
11. Lowy, F. D. (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Med. Journ.*, aug. 20, 520–530.

12. Murakami, K., Minamide, W., Wada, K., Nakamura, E., Teraoka, H., Watanabe, S. (1991) Identification of methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, **29**, 2240–2244.
13. Murchan, S., Tizcinski, K., Skoczynska, A., Van Leeuwen, W., Van Belkum, A., Pietuszko, S., Gadowsky, T., Hryniewicz, W. (1998) Spread of old and new clones of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Poland. *Clin. Microbiol. Infect.*, **4**, 481–490.
14. Oliveira, D., Santos-Sanches, I., Mato, R., Tamayo, M., Ribeiro, G., Costa, D., Lencastre, H. (1998) Virtually all methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the largest Portuguese teaching hospital are caused by two internationally spread multi-resistant strains: the “Iberian” and the “Brazilian” clones of MRSA. *Clin. Microbiol. Infect.*, **4**, 373–384.
15. Schito, G. C., Auckenthaler, R., Marchese, A., Bauernfeind, A. (1999) European Survey of glycopeptides susceptibility in *Staphylococcus* spp. *Clin. Microbiol. Infect.*, **5**, 547–553.
16. Schmitz, F. J., Theis, S., Fluit, A. C., Verhoeff, J., Heinz, H. P., Jones, M. E. (1999) Anti-microbial susceptibility of coagulase – negative staphylococci isolated between 1991 and 1996 from a German university hospital. *Clin. Microbiol. Infect.*, **5**, 436–438.
17. Varaldo, P. E., Cipriani, P., Foca, A., Geraci, C., Giordano, A., Madeddu, M. A., Orsi, A., Pompei, R., Prenna, M., Repetto, A., Ripa, S., Rosselli, P., Russo, G., Scazzocchio, F., Stassi, G. (1984) Identification, clinical distribution and susceptibility to methicillin and 18 additional antibiotics of clinical staphylococcus isolates: nationwide investigation in Italy. *J. Clin. Microbiol.*, **19**, 838–843.
18. Walker, C. W. B., Brown, D. F. (1999) Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by latex agglutination kits: performance with epidemic strains (EMRSAA) and strains causing problems with latex agglutination methods. *Clin. Microbiol. Infect.*, **5**, 53–56.
19. Witte, W., Kresken, M., Bräulke, Ch., Cuny, Ch. (1997) Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in Central Europe, with special reference to German hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.*, **3**, 414–422.
20. Žilevica, A., Vingre, I. (2001) Update in Staphylococcal infections. *Acta Universitatis Latviensis*, Faculty of Medicine, Scientific Papers, **IV** (1), 151–159.

Summary

The problem of methicillin-resistant staphylococci has become an increasing clinical problem worldwide. Due to hetero-resistant nature of MRS certain precautions should be used for identifying methicillin-resistant strains. We recommend to use NaCl supplemented MHA with incubation plates at 35°C as a compulsory method. Usage of the standard un-supplemented medium leads to missing about 6% of resistant strains. Results should be confirmed by oxacillin screen plate or detection of mecA gene by PCR.