

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 5 (158) Май 2008

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 5 (158), 2008**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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

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

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Содержание:

<b>Григолия Н.Г., Гоготишвили Г.Т., Гиоргобиани Г.Т., Кевлишвили Г.И., Болаташвили Ш.Н.</b> УЩЕМЛЕННЫЙ ГРЫЖЕВОЙ АППЕНДИЦИТ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ) .....	7
<b>Сванидзе Н.О., Кавтарадзе Г.В., Тананашвили Д.Э., Наскидашвили А.И., Гветадзе Л.Г.</b> СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНЫЛИПАЗЫ С ПАРАМЕТРАМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ .....	11
<b>Исакова Ж.Т.</b> ЭКСПРЕСС-ВЫЯВЛЕНИЕ РИФАМПИЦИН И ИЗОНИАЗИД-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ M.TUBERCULOSIS ТЕСТ-СИСТЕМОЙ «ТВ-БИОЧИП» .....	15
<b>Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.</b> ЦВЕТОВОЙ ЛИЧНОСТНЫЙ ТЕСТ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ .....	20
<b>Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G., Gvetadze L.</b> DEPRESSION, ANXIETY AND CHOLESTEROL LEVEL IN THE PRE-AND POSTOPERATIVE PERIODS OF THE CORONARY ANGIOPLASTY AND AORTO-CORONARY BYPASS GRAFT SURGERY .....	25
<b>Лалиани Н.Э., Татишвили Н.А.</b> СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РИСК-ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ЗАДЕРЖКЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ .....	29
<b>Джавахи М.Ш., Чурадзе Л.И., Явич П.А.</b> БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ БРИЛЛИАНТОВЫЙ ЗЕЛЕНЬИЙ .....	33
<b>Чичинадзе К.Н., Чичинадзе Н.К.</b> МЕТОД ОЦЕНКИ МАЛОЙ ВЫБОРКИ В БИО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.....	37
<b>Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.</b> STUDY OF NON-OPIOID ANALGESIC TOLERANCE IN YOUNG AND ADULT RATS .....	40
<b>Айвазян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М.</b> ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОЦИТОКИНОВ В СЕРДЦЕ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА И ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА .....	45

<b>Бакуридзе А.Дж., Маглакелидзе Г.М., Курдиани Н.Г., Цагареишвили Н.Т., Берашвили Д.Т.</b> <b>ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВИТАМИНОСОДЕРЖАЩИХ</b> <b>ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ .....</b>	<b>49</b>
<b>Бакуридзе Л.А., Андреу В., Бакуридзе А.Дж., Берашвили Д.Т., Мургазашвили Т.Ж.</b> <b>РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО</b> <b>ПОРОШКА ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА.....</b>	<b>52</b>

## УЩЕМЛЕННЫЙ ГРЫЖЕВОЙ АППЕНДИЦИТ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ)

Григолия Н.Г., Гоготишвили Г.Т., Гиоргобиани Г.Т., Кевлишвили Г.И., Болаташвили Ш.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии*

Червеобразный отросток часто является составной частью грыжевого мешка [7]. Грыжевой аппендицит обычно встречается при правосторонних паховых и бедренных грыжах (не более, чем в 2% случаев) [12]. При противоположном расположении внутренних органов, что представляет собой большую редкость и встречается с частотой 1:35000, при длинной брыжейке слепой кишки и мобильной слепой кишке [9] встречается при левосторонних паховых и бедренных грыжах, а также при пупочных грыжах, грыжах запирающего канала, петитовой грыже, в некоторых внутренних, в частности, диафрагмальной, парадуоденальной грыжах [3,5,11]. В грыжевом мешке, наряду с червеобразным отростком, может оказаться подвздошная кишка, сигмовидная кишка, петли тонкой кишки, меккелевый дивертикул [4-6,9].

В большинстве случаев червеобразный отросток в грыжевой мешок опускается со слепой кишкой и только в редких случаях слепая кишка остается в брюшной полости, а в состав грыжевого мешка входит только червеобразный отросток. Отросток может быть как неизменным [6], так и в различных вариантах воспаления и некроза. Впервые грыжевой аппендицит описан Claudius-ом в 1735 году, который во время операции на паховой грыже установил, что содержимым грыжевого мешка являлся гангренозно-измененный червеобразный отросток (цит. по 8). Некоторые авторы считают, что деструктивные изменения в отростке в большинстве случаев возникают в результате его ущемления, сопровождающегося расстройством кровообращения [2,4]; другие придерживаются противоположной точки зрения, согласно которой воспаление отростка происходит самостоятельно и является толчком к развитию ущемления [5]. Дюшин А.Е. и Коркан И.П. (цит. по 10) описали случай, при котором аппендикулярный инфильтрат в грыжевом мешке стимулировал ущемление правосторонней грыжи.

Статистически, в 0,4-0,6% случаев при грыжевом аппендиците в червеобразном отростке встречаются воспалительные изменения [1,4,5].

Ряд авторов, при ущемленном в грыже перфорационном аппендиците, используют аппендэктомию с кожного разреза в паховой области и грыжевую пластику, что часто заканчивается нагноением раны и рецидивом грыжи [4].

Некоторые авторы считают лапаротомию методом выбора при ущемленном остром грыжевом аппендиците. Аппендэктомию проводится герниотомным доступом, что заканчивается наложением редких швов в паховой области и дренированием раны [8].

Редкость вышеуказанного осложнения, трудности в диагностике и необходимость адекватного подбора тактики лечения указывают на актуальность проблемы.

С 1994 по 2007 гг. в хирургическом департаменте клинической больницы имени акад. И.К. Пипия проведено 1064 операции по поводу грыж. Ущемление грыж имело место в 189-и случаях. В 3-х (0,28%) случаях отмечалось ущемление в грыже острого гангренозно-перфоративного аппендикита, в 2-х случаях - изолированное ущемление гангренозно-перфоративного аппендикита в паховой грыже, а в одном случае – ущемление гангренозного аппендикса в бедренной грыже. Ниже приводится описание этих случаев.

Первый случай: больной - мужчина 84-х лет (ист. болезни № 1410) поступил в клинику 18.03.94г. в 10 часов 45 минут с жалобами на болезненное опухолевидное образование в правой паховой области. Боли в указанной области начались за 10 дней до поступления. Опухолевидное образование в правой паховой области, которое до

этого свободно вправлялось в брюшную полость, стало плотным, болезненным и невправляемым. В клинику больной был помещен с диагнозом ущемленной правосторонней паховой грыжи.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы, органы брюшной полости, мочевыделительная система находились в пределах возрастной нормы.

Анализ крови: Нв-96 г/л, Ег- $1,0 \times 10^{12}$ , F-0,93, L- $5,4 \times 10^7$ , палочко-ядерный-10%, сегмент ядер-76%, моноциты-2%, лимфоциты-12%, СОЭ - 50 мм. Токсическ. зерн. в крови - (1 ++), сахар в крови - 6,2 мм. Анализ мочи без патологических изменений.

Локально: в правой паховой области отмечался послеоперационный рубец (4 года назад прооперирован по поводу правосторонней паховой грыжи).

В указанной области обнаруживалось опухолевидное плотное, пальпательно болезненное, малоподвижное образование размером 10x15 см. Срочно проведена операция кожным разрезом длиной 15 см в правой паховой области. Воспалительно-измененный грыжевой мешок тупо выделили до шейки. Вскрыли грыжевой мешок, содержимое: густой, с резким запахом гной до 50 мл. Грыжевой мешок вскрыт до шейки и проведена герниолапаротомия. В грыжевом мешке оказался гангренозно-перфоративный аппендикс с периаппендикулярным абсцессом. В области цекума отмечались воспалительные изменения. Проведена аппендэктомия. В области культи отростка наложены узловыи швы. В брюшной полости оставлен полихлорвиниловый дренаж диаметром 0,3 см, который вынесен в правую подвздошную ямку. После отсечения грыжевого мешка рана зашита послойно.

Препарат: стенка грыжевого мешка воспалена, с некротическими изменениями, аппендикс – гангренозный, размером в 10 см, с ингибированной брыжейкой, уплотнен, сверху перфорирован.

Гистологически: деструктивные изменения в стенке аппендикса.

Постоперационный период проходил без осложнений. Рана зажила первично.

Второй случай: больной – мужчина 80-и лет (ист. болезни № 27/183). В клинику поступил 14.11.2004 г. в 13.00 часов с жалобами на болезненное опухолевидное образование в правой паховой области. Заболевание началось за 10 дней до поступления с высокой температурой - 39°C. 13.11.04 супруга заметила болезненное опухолевидное образование в правой паховой области. За полтора года до этого у него развилось нарушение речи, он с трудом произносил слова, не мог передвигаться самостоятельно.

Объективно: в паховой области, от верхней передней подвздошной оси до лобкового симфида отмечается сильноболезненное опухолевидное образование с гиперемией близлежащей кожи.

Неврологически: выраженный, церебральный атеросклероз с признаками болезни Альцгеймера.

Общий анализ крови: Нв-91 - 55г/л, Ег- $3,5 \times 10^{12}$ , F-0,78, тромб.-60%, L- $16,5 \times 10^7$ , палочко-ядерный-9%, сегмент ядер-75%, моноциты-1%, лимфоциты-17%, СОЭ-52, анизоцитоз за счет микроцитов. Удельный вес мочи – 1045, белок – 0,033%, плоск. эпит. - 0, лейкоциты - 15, Ег - 4-6; сахар в крови - 10 мм (180).

14.11.2004 г. с диагнозом правой ущемленной паховой грыжи проведена операция.

Кожный разрез сделан в правой паховой области. Сразу же после рассечения ткани, из раны вылилось до 300 мл гноя желтовато-зеленого цвета, с резким запахом. Семенной канатик был имбибирован, оболочки деструктивно изменены, откуда и вытекал гной. Вскрыт паховый канал, деструктивные изменения семенного канатика продолжались до внутреннего кольца пахового канала. В области внутреннего кольца рассечена париетальная брюшина и вскрыта брюшная полость. Оказалось, что в грыжевом мешке находился деструктивно-измененный аппендикс. Выпота в брюшной полости не обнаружено, цекум был интактен. Проведена аппендэктомия с погружением культи отростка кисетным швом. Париетальная брюшина зашита непрерывным кетгутовым швом, паховая рана - послойно. В ране был оставлен силиконовый дренаж.

Постоперационный период был средней тяжести. Больного выписали 27.11.2004 г.

Третий случай: больная - женщина 70-и лет (ист. болезни № 67/57) поступила в клинику 3.12.07 в 11 часов с жалобами на резкоболезненное опухолевидное образование в правой паховой области.

За 6 дней до поступления больная, поднимая тяжесть, заметила в области правой подвздошной ямки опухолевидное образование. Интенсивность боли постепенно возрастала. В клинику больная была помещена с диагнозом ущемленной правосторонней бедренной грыжи.

На время поступления в клинику состояние больной было удовлетворительным.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы, органы брюшной полости, мочевыделительная система находились в пределах возрастной нормы.

Анализ крови: Нв-106 г/л, Ег-3,7x10<sup>12</sup>, F-0,8, L-6,3x10<sup>7</sup>, палочко-ядерный-6%, сегмент ядер-52%, моноциты-9%, лимфоциты-22%, СОЭ-30 мм. Токсическ. зерн. в крови - (1 ++), сахар в крови - 5,3 мм/л. Анализ мочи без патологических изменений.

Локально в правой паховой области отмечалось опухолевидное образование размером 5x6 см, плотное, болезненное, которое не вправлялось в брюшную полость. Срочно проведена операция кожным разрезом в правой паховой области параллельно пупартовой связке, длиной в 12 см. Вскрыт грыжевой мешок, в нем оказалась некротическая ткань и содержимое кишки, потребовалась лапаротомия.

Купол цекума был сращен с каналами Гунтера. Оказалось, что ущемленным был аппендикс. Некротические изменения отмечались как в аппендиксе, так и его брыжейке. На основании аппендикса наложили узел и отсекали в пределах жизнеспособных тканей. Стенка цекума была имбибирована и уплотнена. Погружение культи отростка не удалось, проведена его экстрAPERITONИЗАЦИЯ и присоединен дренаж из дополнительного разреза, произведенного в правой подвздошной ямке. После санации брюшной полости, из разреза в левую подвздошную яму вставлен дренаж. Внутреннее кольцо грыжи зашито узловым швом.

Рана зашита послойно; канал Гунтера обработан, отсечены стенки грыжевого мешка и некротические ткани. В ране был оставлен дренаж. Рана закрыта ситуационными швами.

Постоперационный период проходил без осложнений, швы сняты на 8-ой день.

Таким образом, при вышеуказанных формах ущемленной грыжи установить точный диагноз невозможно. Методом выбора операции считаем герниолапаротомию, аппендэктомию; после удаления грыжевого мешка необходимо сужение внутреннего кольца грыжи, послойное зашивание раны и полноценное дренирование. В некоторых случаях следует проводить лапаротомию с целью ревизии брюшной полости и уточнения диагноза, а также аппендэктомию с помощью разреза в паховой области.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов А.В., Ардабьев О.В. Ущемление червеобразного отростка в бедренной грыже. Клиническая медицина 1986; 10: 130-131.
2. Гольдбурт Н.Н. О так называемом грыжевом аппендиците. Хирургия 1959; 12: 60.
3. Желваков Н.М. Аппендицит в ущемленной грыже белой линии живота. Хирургия 1961; 8: 117.
4. Ибадов И.Ю. О грыжевом аппендиците. Вестник хирургии 1961; 86 (5): 85-87.
5. Калитеевский П.Ф. Болезни червеобразного отростка. Изд.: «Медицина»; 1970: 120-122.
6. Петухов И.А. Острый аппендицит и дивертикул меккеля в ущемленной паховомошоночной грыже у ребенка. Здравоохранение Белоруссии 1963; 7: 81.
7. Русанов А.А. Аппендицит. М.: «Медицина»; 1979: 168.
8. Шейко Н.С. Острый аппендицит в ущемленной бедренной грыже. Вестник хирургии 1988; 11: 55.
9. Шорох Г.П., Завада Н.В. Острый левосторонний аппендицит. Здравоохранение Белоруссии 1987; 9: 98.
10. Большая медицинская энциклопедия. 1981; 6: 182.
11. Colins. Цит. по Калитеевскому [5].
12. Burckhardt H. Chirurgie des Wurmfortsetztes. In die Chirurgie Bd VII Von Kirchner u. Nordmann. Berlin u. Wien; 1942: 2-108.

## SUMMARY

### THE PRESENCE OF ACUTE APPENDICITIS IN THE SAC OF INGUINAL HERNIA: CASE STUDY

Grigolia N., Gogotishvili G., Giorgobiani G., Kevlishvili G., Bolatashvili Sh.

*Department of Surgery at Tbilisi State Medical University*

Few cases have been reported in the literature on acute appendicitis located in the hernial sac. Information scantiness is determined by rarity of pathology and difficulties in diagnosis. Incidence rate of the condition is 0.4-0.6% of cases. The acute appendicitis is frequently located in the sac of right inguinal hernia or femoral hernia sac. The studies of three cases are presented in the article.

In 1994-2007 at The Surgical Department of Phylphia Clinical Hospital (Tbilisi, Georgia) there have been performed 1064 hernia repairs. Entrapped hernia was diagnosed in 189 patients of whom three patients (from 70 to 84 years old, of whom two male and one female) – with acute perforated appendicitis located in hernia sac. In two cases perforated appendix was within the right inguinal hernia area and in one case – gangrenous appendix was located in femoral hernia sac. All three patients were operated upon routinely as for entrapped hernias.

Laparoscopic inguinal herniotomy with removal of gangrenous-perforated appendix was performed in two patients. Herniotomy and laparotomy was performed in one patient.

In spite of old age and heavy concomitant diseases postoperative period passed uneventfully. The patients were discharged from the Clinic under further ambulatory observation.

**Key words:** acute appendicitis in the sac of inguinal hernia, gangrenous appendix in femoral hernial sac, laparoscopic inguinal herniotomy, laparotomy, herniotomy.

## РЕЗЮМЕ

### УЩЕМЛЕННЫЙ ГРЫЖЕВОЙ АППЕНДИЦИТ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ)

Григолия Н.Г., Гоготышвили Г.Т., Гиоргобиани Г.Т., Кевлишвили Г.И., Болаташвили Ш.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии*

Грыжевой острый аппендицит является редко встречающимся заболеванием. Статистически отмечается в 0,4-0,6% случаев от общего количества данной патологии. Грыжевой острый аппендицит чаще обнаруживается при правосторонней паховой или бедренной грыжах. Редкость вышеуказанной патологии, трудность диагностики и необходимость выбора адекватной тактики лечения подчеркивают актуальность проблемы.

В хирургическом департаменте клинической больницы им. И.К. Пипия с 1994 по 2007 гг. проведены 1064 операции по поводу грыжи. Ущемление имело место в 189-и случаях. В 3-х (0,28%) случаях выявлено ущемление грыжи острого перфоративного аппендицита, в 2-х случаях - изолированное ущемление перфоративного аппендицита в правосторонней паховой грыже и в 1-ом случае – ущемление гангренозного аппендикса в бедренной грыже. Возраст больных колебался в пределах от 70 до 84 лет (двое мужчин и одна женщина). В 1-ом случае имело место ущемление острого аппендицита в правосторонней рецидивной паховой грыже. Больные прооперированы с диагнозом ущемленной грыжи. В 2-х случаях произведена герниолапаротомия с удалением гангренозно-перфоративного аппендикса. В 1-ом случае провели герниотомию+лапаротомию. Несмотря на преклонный возраст пациентов и имеющиеся тяжелые сопутствующие заболевания, послеоперационный период проходил без осложнений. Больных выписали из клиники под амбулаторным наблюдением.

## СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ С ПАРАМЕТРАМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Сванидзе<sup>1</sup> Н.О., Кавтарадзе<sup>1</sup> Г.В., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э., Наскидашвили<sup>2</sup> А.И., Гветадзе<sup>3</sup> Л.Г.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии (синдромная диагностика); <sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили;  
<sup>3</sup>Кутаисский государственный университет им. А. Церетели

Известно, что при остром коронарном синдроме (ОКС) имеет место нарушение целостности атеросклеротической бляшки (АБ), или ему сопутствует вазоспастический момент. Атеросклероз (АТ) является полиэтиологическим хроническим воспалительным процессом, который характеризуется периодическими обострениями. Не существует более отточенной компенсаторно-адаптационной реакции на нарушение, чем воспаление. Существование при ОКС острых фазовых (воспалительных) изменений является результатом частичного воспаления, возникшего вокруг некротического участка миокарда [2,3], реактивных процессов, возникших в коронарной артерии, питающей определенный участок миокарда, при деструкции АБ и локализованно [7,11,12]. Дислипидемия является сопутствующим процессом АТ, а гипертриглицеринемия значимым компонентом существующей дислипидемии [5,10]. Учитывая, что за гидролиз триглицеридов как эндогенного, так и экзогенного происхождения (крупнодисперсные и липопротеины очень малой плотности - ЛПОНП, липидная часть хиломикрон) ответственен фермент липопротеинлипазы (ЛПЛ), фиксирующийся на эндотелиоците [4], становится очевидным, что изучение особенностей ее активности на фоне вышеперечисленных процессов является весьма актуальным. Фермент прикреплен к луминальной поверхности эндотелия и активизируется при содействии молекулы гепарина [9].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи между параметрами общего анализа крови и активностью липопротеинлипазы в течение первых 6-12 часов после возникновения острой ангинозной боли.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 47 пациентов с заболеванием коронарных артерий (ЗКА), среди которых острая форма отмечалась у

27-и (средний возраст -  $62,9 \pm 11,7$  лет), из них 21 мужчина (средний возраст -  $62,5 \pm 12,7$  лет) и 6 женщин (средний возраст -  $64,2 \pm 8,3$  лет). Хроническая форма ЗКА отмечалась у 20-и пациентов, средний возраст которых составил  $67,9 \pm 14,0$  лет; среди них 11 пациентов мужского пола (средний возраст -  $64,2 \pm 16,7$  лет) и 9 - женского (средний возраст -  $72,4 \pm 8,4$  лет). Наблюдение пациентов проводилось первые 6-12 часов после возникновения острой ангинозной боли. Контрольную группу составили 23 практически здоровые лица (средний возраст  $37,5 \pm 8,9$  лет).

В контингенте больных потенциометрическим методом определялась постгепариновая активность фермента ЛПЛ [1]. Общий анализ крови проводился стандартным методом. Острый коронарный синдром подтверждался электрокардиографическими данными. Проводилось также коронароангиографическое исследование пациентов, которое выявило нарушение различных ветвей на 50 и более процентов. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t) и компьютерной программы STATISTICA v 5.0 (StatSoft, USA).

**Результаты и их обсуждение.** Изучение коррелятивных связей показателей общего анализа крови и активности ЛПЛ выявило следующие результаты: в группе ОКС активность ЛПЛ проявляет достоверную обратнокоррелятивную зависимость с количественным показателем лейкоцитов ( $r = -0.4022$ ,  $p = 0.038$ , рис 1а). Схожая зависимость проявляется с количественными показателями палочкоядерных ( $r = -0.4808$ ,  $p = 0.011$ , рис 2а) и сегментоядерных лейкоцитов ( $r = -0.5853$ ,  $p = 0.001$ , рис. 2б). Активность фермента также обратно коррелирует с показателем скорости оседания эритроцитов (СОЭ,  $r = -0.4188$ ,  $p = 0.030$ , рис. 1б).

Что касается сравнительного анализа хронических и острых форм ЗКА, они приведены на диаграмме.

Активность ЛПЛ при хронической форме ЗКА достоверно ниже, чем при острой ( $p=0,043$ ).

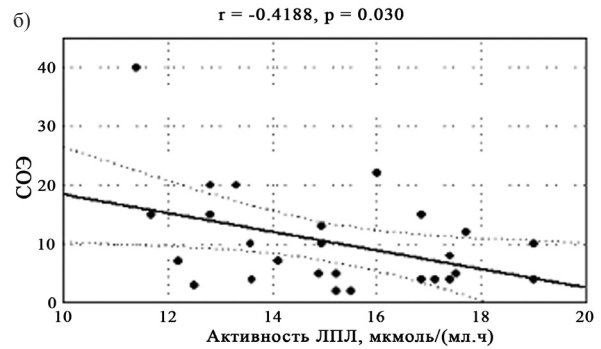
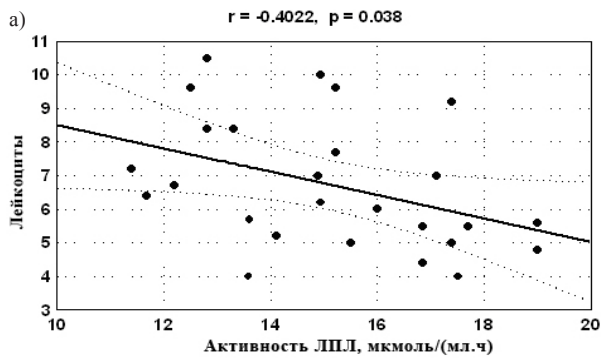


Рис. 1. Корреляционная зависимость активности ЛПЛ от количественных показателей лейкоцитов (а) и СО<sub>2</sub> крови (б)

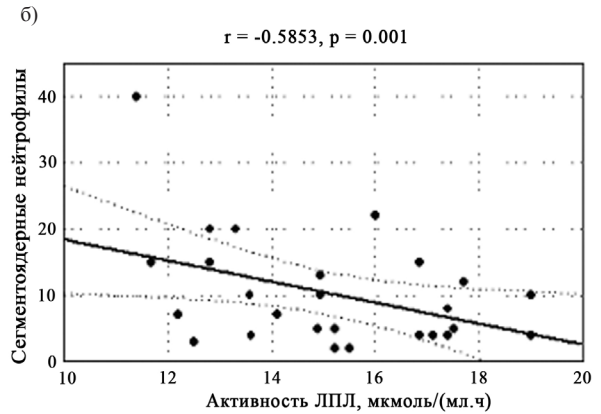
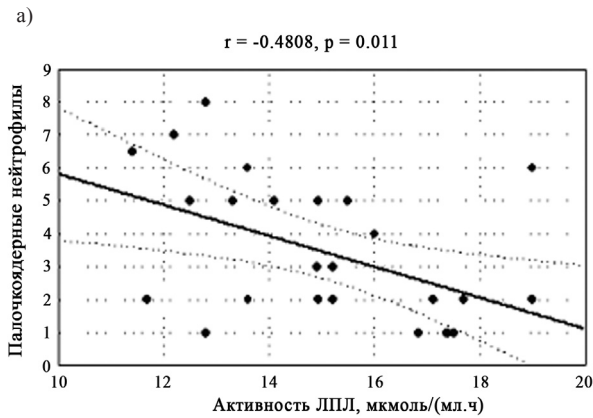


Рис. 2. Корреляционная зависимость активности ЛПЛ от количественных показателей палочкоядерных (а) и сегментоядерных лейкоцитов крови (б)

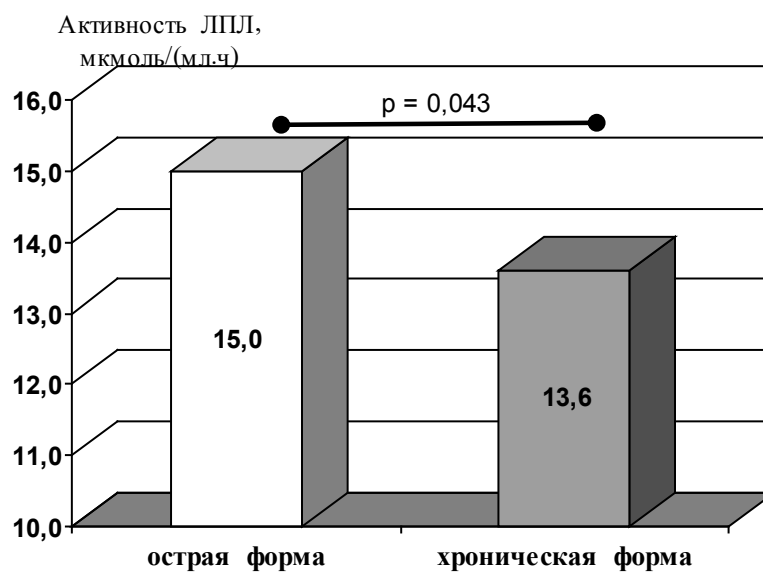


Диаграмма. Показатели активности ЛПЛ в группах острого и хронического ЗКА



Изменения, отражающие воспалительную реакцию (общий анализ крови) являются результатом острого коронарного синдрома и подтверждают достоверное снижение активности ЛПЛ спустя 6-12 часов после снятия острой ангинозной боли. Вышеописанное представляет особый интерес, так как в результате исследования проявляется более низкий показатель активности ЛПЛ при хронической, а не при острой форме ЗКА.

Как известно, гепарин является необходимым активизирующим фактором ЛПЛ. При острой форме ЗКА, несмотря на своевременное начатое лечение антикоагулянтами, активность фермента низка, что следует объяснить общей воспалительной реакцией и провоспалительными изменениями, развитыми на эндотелии коронарной артерии, т.е. возможный механизм связи между степенью снижения активности ЛПЛ и ишемией миокарда следует объяснить уменьшением эндотелий-зависимой васкулярной реактивности [6,8].

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что спустя 6-12 часов после развития острого коронарного синдрома на фоне обострения воспалительной реакции (что отражается и на параметрах общего анализа крови), наряду с эндотелиальной дисфункцией, имеет место и выраженное уменьшение активности эндотелиального фермента ЛПЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Наука; 1982: 243-246.
2. Epstein F.H. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, 1999; 2:340-344.
3. Hansson G.K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: mechanisms of disease. *The New England Journal of M.* 2005; 352:1685-95.
4. Hodis H.N. Myocardial Ischemia and Lipoprotein Lipase Activity. *Circulation* 2000;102:1600.
5. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor of cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc. Risk.* 1996; 3:213-219.
6. Kastelein J.P., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al. Lipoprotein lipase activity is associated with the severity of angina pectoris. *Circulation* 2000; 102:1629-1633.
7. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998; 129:1050-60.
8. Mayr M., Kiechl S., Willeit J., Wick G., Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102(8):833-839.
9. Mead J.R., Cryer A., Ramji D.P. Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis? *FEBS Lett.* 1999; 462:1-6.
10. Nagornev V.A., Rabinovich V.S. Can endothelial cells accumulate lipids? *Atherosclerosis*, 1998; 136:197-198.
11. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good in clinical evidence? *Circulation* 1998; 98:1671-1674.
12. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:115-126.

#### SUMMARY

#### THE RELATION OF THE ACTIVITY OF POST-HEPARIN LIPOPROTEIN LIPASE WITH THE CBC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Svanidze<sup>1</sup> N., Kavtaradze<sup>1</sup> G., Tananashvili<sup>2</sup> D., Naskidashvili<sup>2</sup> A., Gvetadze<sup>3</sup> L.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Therapy (Syndrome Diagnostics); <sup>2</sup>E. Andronikashvili Institute of Physics; <sup>3</sup>A. Tsereteli State University, Kutaisi

The aim of presented investigation was to study of the relation of the activity of postheparin lipoprotein lipase (LPL) with the blood test parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS) during first 6-12 hours after appearance of acute anginous pain. 47 patients with the disease of coronary arteries (DCA) have been investigated. Acute form of ACS was revealed in 27 patients (mean age - 62, 9±11,7 years), chronic form - in 20 patients (mean age 67,9±14,0 years). The study was carried out in the first 6-12 hours after appearance of acute anginous pain. Control group consisted of 23 healthy subjects (mean age - 37,5±8,9 years). Postheparin activity of LPL has been determined in whole cohort by potentiometric method. Blood test was carried out by

standard method. The acute coronary syndrome was confirmed by electrocardiographic findings. In ACS group the activity of LPL significantly correlated inversely with the value of leukocytes ( $r=-0.4022$ ,  $p=0.038$ ), stab ( $r=-0.4808$ ,  $p=0.011$ ) and segmental leukocytes ( $r=-0.5853$ ,  $p=0.001$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $r=-0.4188$ ,  $p=0.030$ ). Coming to the comparative analysis of chronic and acute forms of DCA, the activity of LPL was significantly lower in patients with chronic form compared to the acute

form ( $p=0,043$ ). Therefore, based on the obtained data it should be concluded that in 6-12 hours after development of acute coronary syndrome during worsening the inflammatory reaction (which reflected on the parameters of blood test) together with endothelial dysfunction it is expressed the decrease of the activity of endothelial enzyme LPL.

**Key words:** acute coronary syndrome, postheparin lipoprotein lipase, blood test parameters, CBC parameters.

## РЕЗЮМЕ

### СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ С ПАРАМЕТРАМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Сванидзе<sup>1</sup> Н.О., Кавтарадзе<sup>1</sup> Г.В., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э., Наскидашвили<sup>2</sup> А.И., Гветадзе<sup>3</sup> Л.Г.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии (синдромная диагностика); <sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили;  
<sup>3</sup>Кутаисский государственный университет им. А. Церетели

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи между параметрами общего анализа крови и активностью липопротеинлипазы (ЛПЛ) в течение первых 6-12 часов после возникновения острой ангинозной боли.

Наблюдались 47 пациентов с заболеванием коронарных артерий (ЗКА), среди которых острый коронарный синдром (ОКС) отмечался у 27-и (средний возраст -  $62,9 \pm 11,7$  лет). Хроническая форма ЗКА отмечалась у 20-и пациентов (средний возраст -  $67,9 \pm 14,0$  лет). Изучение этих пациентов проводилось в течение первых 6-12 часов после возникновения острой ангинозной боли. Контрольную группу составили 23 практически здоровые лица (средний возраст  $37,5 \pm 8,9$  лет). Определялась постгепариновая активность фермента ЛПЛ потенциометрическим методом. Общий анализ крови проводился стандартным методом. Острый коронар-

ный синдром подтверждался электрокардиографическими данными. В группе ОКС активность ЛПЛ проявляет достоверную обратнокоррелятивную зависимость с показателем лейкоцитов ( $r = -0.4022$ ,  $p = 0.038$ ), палочкоядерных ( $r = -0.4808$ ,  $p = 0.011$ ) и сегментоядерных лейкоцитов ( $r = -0.5853$ ,  $p = 0.030$ ). Что касается сравнительного анализа хронических и острых форм ЗКА, активность ЛПЛ при хронической форме достоверно ниже, чем при острой ( $p = 0,043$ ).

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что спустя 6-12 часов после развития острого коронарного синдрома на фоне обострения воспалительной реакции (что отражается и на параметрах общего анализа крови), наряду с эндотелиальной дисфункцией, имеет место и выраженное уменьшение активности эндотелиального фермента ЛПЛ.

## ЭКСПРЕСС-ВЫЯВЛЕНИЕ РИФАМПИЦИН И ИЗОНИАЗИД-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ M.TUBERCULOSIS ТЕСТ-СИСТЕМОЙ «ТВ-БИОЧИП»

Исакова Ж.Т.

*Институт молекулярной биологии и медицины  
при Национальном центре кардиологии и терапии, Бишкек, Кыргызстан*

В связи с широким распространением штаммов M.tuberculosis (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и запоздалой их диагностикой, огромный интерес вызывает разработка новых, ускоренных методов идентификации штаммов МБТ с МЛУ [1].

Одним из ускоренных методов определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам является биологический микрочип - «ТВ-Биочип-MDR», разработанный в институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва, Россия) [2]. Биологический микрочип представляет собой подложку с упорядоченно расположенными микрочайками полиакриламидного геля, содержащими ковалентно иммобилизованные олигонуклеотидные зонды, последовательности которых комплементарны как немутантным фрагментам генов (т.е. дикому типу), так и фрагментам, содержащим мутации в генах *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду [3].

«ТВ-Биочип» позволяет выявить 29 типов мутаций в гене *groB*, ответственных за устойчивость МБТ к рифампицину и 20 типов мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, обуславливающих устойчивость МБТ к изониазиду [6].

Основным преимуществом биочип-анализа по сравнению с общепринятым бактериологическим методом является прямое выявление ДНК МБТ, а также возможность получить результаты анализа в течение 2-х дней.

Цель исследования – установить эффективность экспресс-выявления рифампицин и изониазид-устойчивых штаммов *m.tuberculosis* тест-системой «ТВ-Биочип».

**Материал и методы.** На базе Национального центра фтизиатрии МЗ Кыргызской Республики обследовано 988 больных с клинически

подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза. Среди обследованных больных мужчин было 543 (55%), женщин - 445 (45%). 940 (90,2%) пациентов относились к впервые выявленным больным и 48 (9,8%) – к больным, ранее получавшим лечение.

Согласно требованию международных экспертов [5], резистентность МБТ у больных туберкулезом, которые ранее получали лечение, мы расценивали как приобретенную. Устойчивость МБТ у впервые выявленных больных расценивали как первичную лекарственную устойчивость.

Классификация случаев туберкулеза проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ для национальных программ [4]. Всем больным, помимо традиционных методов диагностики туберкулеза (рентгенография органов грудной клетки, микроскопия мазка мокроты и посев мокроты на выделение МБТ), на базе Института молекулярной биологии и медицины проводилась биочип-диагностика лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину и изониазиду.

Микобактерии туберкулеза были обнаружены методом микроскопии при поступлении в клинику у всех 988 пациентов. Бактериологическое исследование культур МБТ на чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого ряда проводили методом абсолютных концентраций. В 988 случаях определение устойчивости МБТ к RIF и INH проводили тест-системой «ТВ-Биочип MDR», разработанной в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) [6]. Исследование на биочипах заключалось в выделении ДНК МБТ из мокроты, проведении 2-х последовательных мультиплексных ПЦР со специфическими для IS6110, *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* праймерами, гибридизации продуктов амплификации второй стадии ПЦР с олигонуклеотидными зондами, установленными в ячейках биочипа. Результаты гибридизации реги-

стрировали на портативном анализаторе биочипов “Чипдетектор-03” (ООО “Биочип–ИМБ”, Россия) с соответствующим программным обеспечением “Imageware”. Сопоставляя полученный флуоресцентный образец со схемой расположения олигонуклеотидов на микрочипе, определяли мутации, присутствующие в изучаемой последовательности ДНК и делали заключение об устойчивости или

чувствительности исследуемого образца к рифампицину или к изониазиду.

**Результаты и их обсуждение.** Мутации в генах *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* выявляли на биочипах и при отсутствии мутаций относили к чувствительным к RIF и INH, при наличии мутаций - к устойчивым к RIF или INH (таблица 1).

Таблица 1. Результаты определения чувствительности/устойчивости *M.tuberculosis* к рифампицину и изониазиду тест-системой «ТВ-Биочип»

Обследованные больные	Чувствительные к RIF и INH штаммы <i>M.tuberculosis</i> абс.(%)	Устойчивые к RIF и INH штаммы <i>M.tuberculosis</i>		
		MDR-устойчивые абс. (%)	RIF-устойчивые абс. (%)	INH-устойчивые абс. (%)
Впервые выявленные n=940	441 (47%)	282 (30%)	29 (3%)	188 (20%)
Ранее пролеченные n=48	7 (13%)	35 (75%)	2 (4%)	4 (8%)

С помощью тест-системы «ТВ-Биочип» у 47% (441 из 940) больных выявлены чувствительные к RIF и INH штаммы МБТ. Мутации в генах *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* были выявлены у 53% (499 из 940) больных. Монорезистентность к INH была обнаружена у 20% (188 из 940) больных. Монорезистентность к RIF была выявлена у 3% (29 из 940) больных. У 30% (282 из 940) больных были выявлены штаммы МБТ, устойчивые одновременно к RIF и INH.

В группе ранее пролеченных лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 87,0% больных. При этом приобретенная монорезистентность к INH выявлена у 8%, к RIF – у 4%, с МДК - у 75% больных.

Таким образом, по результатам биочип-анализа в структуре лекарственной устойчивости, как у впервые выявленных больных, так и ранее пролеченных, преобладают штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Устойчивость к рифампицину в 95% случаев связана с мутациями в гене *groB*. Известно более 40 типов мутаций в этом гене, обуславливающих резистентность к рифампицину. Они сосредоточены, в основном, в коротком сегменте гена *groB*, состоящем из 81-ой пары основания и кодирующим аминокислоты 507-533 позиций [7].

Анализ спектра мутаций гена в *groB* рифампицин-резистентных образцов МБТ показал, что чаще всего точечные мутации встречались в 531 (60%), в 526 (15,2%), в 516 (6,9%) и в 511 (7,3%) кодонах. Мутации в 533, 522, 513 и 512 кодонах встречались редко и составили не более 1,5% среди всех рифампицинустойчивых штаммов. Среди мутаций гена *groB*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, наиболее частой (59,7 %) была замена Ser531→Leu. Вторым по частоте встречаемости является мутация в 526 кодоне (15,2%). В 526 кодоне выявлены 6 различных типов мутаций: в том числе: His526→Tyr – 4,2%, His526→Asp – 0,6 %, His526→Arg – 4,2 %, His526→Leu – 4,0%, His526→Asn – 1,6 %, His526→Pro – 0,6%. Третьими по частоте встречаемости являются мутации в 516 и 511 кодонах. В 516 кодоне встречались Asp516→Tyr – 5,4% и Asp516→Val – 1,5% случаев. В 511 кодоне основной мутацией является Leu 511→Pro – 7,3% (таблица 2).

Таким образом, у больных туберкулезом, проживающих в Кыргызской Республике, устойчивость МБТ к рифампицину чаще всего (59,6% случаев) обусловлена мутацией Ser531→Leu.

Среди изониазидрезистентных штаммов, мутации гена *katG* встречались в 94,5% случаев, *inhA* – 3,15% и *ahpC* – 1,0% случаев. В гене *katG* выявлено 3 различных типа мутаций:

Ser315→Thr встречалась в 93,0%, Ser315→Asn -1,0%, Ser315→Gly -0,5% случаев. В гене inhA обнаружены нуклеотидные замены в положении -15 относительно сайта инициации трансляции

(inhA T<sub>-15</sub>). В промоторном участке гена ahpC мутации идентифицированы в положениях -9 и -12 относительно сайта инициации транскрипции (ahpC<sub>-9</sub> и ahpC<sub>-12</sub>) (таблица 3).

Таблица 2. Частота встречаемости и типы мутаций в гене groB, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину у штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике

Кодоны гена groB	Точечные замены	Количество случаев абс. (%)
531	TCG→TTG (Ser→Leu)	185 (59,7)
	TCG→TGG (Ser→Trp)	3 (0,96)
526	CAC→CGC (His→Arg)	13 (4,2)
	CAC→GAC (His→Tyr)	13 (4,2)
	CAC→TTG (His→Leu)	12 (4)
	CAC→AAC (His→Asn)	5 (1,6)
	CAC→CCC (His→Pro)	2 (0,6)
	CAC→TAC (His→Asp)	2 (0,6)
511	CTG→CCG (Leu→Pro)	23 (7,3)
516	GAC→GGC (Asp→Val)	7 (1,5)
	GAC→TAC (Asp→Tyr)	18 (5,4)
533	CTG→CCG (Leu→Pro)	22 (7,2)
512	AAA→ACC (Ser→Thr)	2 (0,6)
522	TCG→TTG (Ser→Leu)	2 (0,6)
513	CAA→AAA (Gln→Lys)	2 (0,6)
	Всего	311 (100)

Таблица 3. Частота встречаемости и типы мутаций в генах katG, inhA и ahpC, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду у штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике

Гены	Кодоны	Точечные замены	
katG	315	AGC→ACC (Ser→Thr)	437 (93)
		AGC→AAC (Ser→Asn)	4 (1)
		AGC→GGC (Ser→Gly)	3 (0,5)
	328	TGG→TTG (Thr→Cys)	3 (0,5)
inhA	8	T→G	3 (0,5)
	15	C→T	14 (3)
ahpC	9	G→A	3 (0,5)
	12	C→T	3 (0,5)
		Всего	470 (100%)

Таким образом, у больных туберкулезом, проживающих в Кыргызской Республике, устойчивость МБТ к изониазиду чаще всего (93% случаев) обусловлена мутацией Ser315→Thr 315 кодона гена katG.

Заключение: Тест-система «ТВ-Биочип» позволяет определить лекарственную чувствительность МБТ к рифампицину и изониазиду в течение 2-х дней, непосредственно в биологическом материале, без предварительного культивирования МБТ. Тест-система «ТВ-Биочип» позволяет одновременно выявлять мутации сразу в четырех генах возбудителя туберкулеза rpoB, katG, inhA и ahpC, обуславливающих устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бесерра М.С., Фармер П.Е., Ким Дж.И. Полирезистентный туберкулез - угроза человечеству. Гарвардская мед. школа. М.: Институт Открытое общество; 1999: 22.
2. Мирзабеков А.Д., Прокопенко Д.В., Чечеткин В.Р. Применение матричных биочипов с иммобилизованной ДНК в биологии и медицине. В кн: Информационные медико-биологические технологии (под. ред. Княжева В.А. и Судакова К.В.) ГЭОТАР-МЕД.: М.: 2002; 166-198.
3. Михайлович В.М., Лапа С.А., Грядун Д.А., и др. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ-микрочипе для обнаружения рифампицин резистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2001; 1: 112-117.
4. Chaulet P., Spinaci S., Harries A. Для Глобальной программы борьбы с туберкулезом, ВОЗ. Лечение туберкулеза: Рекомендации для национальных программ 2-е издание. Женева: 1998; 41.
5. Crofton J., Chaulet P., Maher D. Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: 1997.
6. Mikhailovich V., Lapa S., Grydunov D. et al. Identification of Rifampin-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains by Hybridization, PCR, and Ligase Detection reaction on Oligonucleotide Microchips. J. of Clinical Microbiology 2001; - 39 (7): 2531-2540.
7. Ramaswamy S., Musser J.M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis. Tubercle and Lung Disease. 1998; 79 (1): 3-29.

## SUMMARY

### FAST IDENTIFICATION OF RIFAMPICIN-AND ISONIAZID RESISTANCE OF M. TUBERCULOSIS STRAINS BY THE “TB-BIOCHIP” TEST SYSTEM

**Isakova J.**

*Institute of Molecular Biology and Medicine, National Center of Cardiology and Internal Medicine, Ministry of Health, Kyrgyz Republic*

A total 988 specimens were obtained from patients with pulmonary tuberculosis, which were all diagnosed according to clinical and X-ray and bacteriological studies. 940 patients were newly diagnosed without any history of treatment; 48 patients with a history of treatment one course.

Mutations of rpoB, katG, inhA and ahpC gene associated with rifampicin (RIF) and isoniazid (INH) resistance were detected by “TB-Biochip” test system.

Resistance was significantly higher in patients with a history of treatment compared with patients were newly diagnosed. Initial and acquired resistance were 53% (499/940) and 87% (41/48) respectively. Initial multidrug-resistance (MDR) (both to RIF and INH) was 30% (282/940) and acquired MDR was 75% (35/48). The single primary drug resistance only to RIF was 3% (29/940), to INH was 20% (188/940). The single acquired drug resistance only to RIF was 4% (2/48), to INH was 8% (4/48). The most common point mutations in rpoB gene were in codon 531 (58%), 526 (18%), 516 (9%) and 511 (6,8%). The point mutation Ser531→Leu was at the highest frequency (59,7%).

Resistance to INH was associated mostly with mutations found in katG gene - 90,5%, inhA gene - 9,05% and ahpC gene - 0,45%. Prevalence of mutation was found in katG gene - Ser315 Thr (88,7%). The rifampicin and isoniazid resistance of M. Tb strains isolated in Kyrgyzstan is associated mostly with Ser531→Leu mutation of rpoB gene, Ser315→Thr mutation of katG gene.

The “TB-Biochip” test system is simple and rapid for detection of rifampicin-and isoniazid resistant of M.

Tuberculosis. The biochip-based analysis of RIF and INH susceptibility provides fast (less than 24 hours) and accurate identification of the mutations in gene *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* responsible for resistance to rifampin and isoniazid

**Key words:** pulmonary tuberculosis, multi-drug resistance, Rifampin, Rifampicin resistance, Isoniazid resistance, *M.tuberculosis*, *rpoB* gene mutation, *katG* gene mutation, *inhA* gene mutation, *ahpC* gene mutation, "TB-Biochip" test system.

## РЕЗЮМЕ

### ЭКСПРЕСС-ВЫЯВЛЕНИЕ РИФАМПИЦИН И ИЗОНИАЗИД-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS* ТЕСТ-СИСТЕМОЙ «ТВ-БИОЧИП»

Исакова Ж.Т.

*Институт молекулярной биологии и медицины  
при Национальном центре кардиологии и терапии, Бишкек, Кыргызстан*

В работе у 940-а впервые выявленных и 48-и ранее леченных больных легочной формой туберкулеза была изучена лекарственная устойчивость штаммов *M. Tuberculosis* (МБТ) к рифампицину и изониазиду тест-системой «ТВ-Биочип».

По данным биочип-анализа первичная лекарственная устойчивость штаммов МБТ к рифампицину и изониазиду была выявлена у 53% (499 из 940) больных. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) выявлена у 30% (282 из 940). Первичная монорезистентность к рифампицину выявлена у 3% (29 из 940), к изониазиду у 20% (188 из 940) больных.

В группе ранее леченных лекарственно устойчивые штаммы МБТ выявлены у 87% (41 из 48) больных. Приобретенная МЛУ обнаружена у 75% (35 из 48), монорезистентность к рифампицину выявлена у 4% (2 из 48), к изониазиду у 8% (4 из 48) больных.

Рифампицинустойчивость штаммов МБТ, в основном, обусловлена мутациями в 531 (58%), 526 (18%), 516 (9%), 511 (6,8%) кодонах гена *rpoB*. Среди рифампицинустойчивых штаммов преобладают штаммы МБТ с мутацией Ser531→Leu (59,7%).

Изониазид-резистентность в 90,5% случаях обусловлена мутацией гена *katG*, 9,05% - мутацией гена *inhA* и 0,45% - мутацией гена *ahpC*. Среди изониазид-резистентных штаммов доминируют МБТ с мутацией Ser315Thr (88,7%) 315 кодона гена *katG*.

Тест-система «ТВ-Биочип» позволяет определить лекарственную чувствительность МБТ в течение 2-х дней по мутациям в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *ahpC*, обуславливающих устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду.

## ЦВЕТОВОЙ ЛИЧНОСТНЫЙ ТЕСТ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии*

В 1953 году Бекер [цит. по 1] обнаружил, что ветвь от нерва ведет от ядер в сетчатке прямо к среднему мозжечку и гипофизу и оказывает влияние на гормональную регуляцию.

Известный психиатр В.М. Бехтерев [цит. по 1] утверждал: «Умело подобранная гамма цветов способна благотворнее воздействовать на нервную систему, чем иные микстуры». Гете писал: «Цвета действуют на душу: они могут вызывать чувства, пробуждать эмоции и мысли, которые нас успокаивают или волнуют, они печалют или радуют». В. Кандинский назвал живопись «цветовым инструментом состояния души» М. Люшер разработал основы функциональной психологии цветовосприятия и на ее базе создал широко известный в практике психодиагностики цветовой тест, относящийся к высокоэффективным проективным методикам и предназначенный для изучения ситуативного эмоционального состояния личности и ее адаптации к различным социально-психологическим ситуациям [цит. по 1].

Исходной точкой построения цветопсихологической диагностической системы явилась интуитивно созданная концепция связи основных цветов с определенными настроениями и специфическим характером отношений человека с окружающей средой. Окончательно же цветотест был разработан на основе масштабных статистических исследований, позволивших выявить объективный характер психологических значений различных цветов. Цветотест - серьезный научный метод, позволяющий непосредственно исследовать тайны глубинной психики.

Согласно М. Люшеру, из 4-х цветов – желтого, красного, голубого и зеленого можно образовать полный цветовой круг. Этот круг является воплощением целостности и гармонии. Восприятие каждого цвета связано с возникновением определенного чувства.

Красный цвет действует на каждого человека независимо от возраста и культуры, возбуждающе,

стимулирует и активизирует его. Он является выражением жизненной силы и уверенности в себе.

Темно-синий внушает ощущение спокойствия и ослабления. Он соответствует состоянию удовлетворенности, защищенности и самоограничения.

Зеленый цвет вызывает ощущение твердости или прочности. Он соответствует чувству внутренней стабильности, настойчивости, последовательности, самоутверждения, самоуверенности.

Желтый цвет вызывает ощущение открытости, легкости, радости, широты. Он обладает освобождающим, раскрепощающим воздействием. Согласно М. Люшеру, четырехмерность (речь идет о 4-х цветах) заложена в природе человеческого сознания и она соотносится с видами темперамента: холерик соотносится с красным цветом, флегматик – с голубым, сангвиник - с желтым, меланхолик - с зеленым.

То есть речь идет о замечательной закономерности, прослеживающейся во взаимосвязи состояния психики и цветowych ассоциаций, возбуждаемых в душе человека.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось установление некоторых особенностей психологического статуса больных атопическим дерматитом с помощью цветового личностного теста М. Люшера.

**Материал и методы.** В тесте Люшера цвета расположены в последовательности с учетом симпатий испытуемого к отдельным краскам. Мы пользовались «малым тестом Люшера». Весь протокол теста длится от 7 до 10 минут, содержит объем информации, вскрывающий осознанную и неосознанную психические структуры личности. По тесту можно определить различные состояния психики, душевного равновесия, аффективности, тенденции к неврозам. Краткая форма применяемого теста выявляет характерные структуры личности и направляет внимание на психические и физические расстройства. Врачи в США и Европе, ввиду недо-



статка времени, пользуются этой краткой формой в качестве вспомогательного диагностического средства с тех пор, как стало известно, что тест Люшера особенно пригоден для выявления физических и душевных расстройств. Клинический тест Люшера предоставляет возможность получить большой объем физиологической информации и соответствующие прямые терапевтические указания, имеющие важное значение для врача и психотерапевта.

В тесте Люшера «структура» или основное значение цвета остается постоянным и определяется как «объективное значение цвета»; «функцией» Люшер обозначает «субъективную позицию относительно цвета», которая неоднородна у различных субъектов. Подопытная личность избирает цвета в последовательности от наиболее приятных до наиболее неприятных. Цвет, который нравится больше всех стоит на 1-ом месте. Каждый из восьми цветов теста (4 основных цвета: синий, зеленый, красный, желтый и их модификации - фиолетовый, коричневый, черный и серый) представляет константу для разных стран, не зависит от возраста и пола субъекта, их образованности и необразованности, цивилизованности и т.д. Для получения достоверной информации тестирование следует проводить в наиболее комфортных условиях, благоприятствующих спокойному, свободному выбору. Только в таких условиях физиологическое влияние переходит на второй план и предоставляется возможность проникнуть в глубины процессуальной структуры психического. Необходимо учитывать «габитус» (внешний вид, тонкие признаки состояния, оттенки и нюансы речи, взгляда и жестов) пациента. Если данные теста расходятся с наблюдаемой нами картиной состояния субъекта, в подобных случаях следует доверять собственному созерцанию. Восемьцветный субтест позволяет четко диагностировать развитие неустойчивости саморегуляции вегетативной нервной системы (ВНС) на разных стадиях ее развития, что предоставляет возможность оказать необходимую помощь для предотвращения развития патологического состояния. Цветовые таблицы следует показывать при дневном, однако, не при ярком свете солнца. Рекомендуется соблюдать четыре нижеприведенных указания: 1) обследуемый должен придерживаться предлагаемых стандартных цветовых стимулов, не позволяя себе представить более светлый или более «красивый» цвет; 2) следует выбрать какой-либо один цвет, а не два или несколько цветов одновременно, как

красивую цветовую композицию; 3) обследуемый должен решать совершенно самостоятельно какому из предложенных цветов он отдает предпочтение и наоборот; его не следует торопить с ответом или помогать наводящими вопросами; 4) ни в коем случае цвета не должны выбираться в ассоциации с одеждой, гардинами или цветом автомашины.

В тестирование были включены 37 больных атопическим дерматитом (АД). Методика обследования больных АД для установления диагноза включает: 1) осмотр очагов поражения при соответствующем освещении; 2) пальпацию (при определении пруригинозных папул и др.); 3) граттаж (выявление серозных колодцев); 4) тесты для выявления вегетососудистых изменений (дермографизм, пиломоторный рефлекс, артериальное давление); 5) анамнез; 6) врачебную беседу с больным для определения состояния нервной системы; 7) общий осмотр для регистрации осложнений (состояние кожи, внешних диспластических аномалий); 9) лабораторные исследования (гемограмма, протеинограмма, иммунограмма); 10) обследование у других специалистов (окулист, гастроэнтеролог, нефролог, психоневролог); 11) динамическое наблюдение [2-4]. Учитывались характерная клиническая картина (зудящий характер поражений кожи, наличие лихенификации в местах сгибов, преимущественно локтевых и коленных; начало заболевания в детстве; хроническое рецидивирующее течение с улучшением или ремиссиями в летнее время) и дополнительные диагностические критерии (отягощенный собственный и/ или семейный атопический анамнез; бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия, отягощенная роль эмоциональных факторов, повышенная сухость кожных покровов, периорбитальная гиперпигментация, застойная эритема кожи и лица, белый дермагрофизм, эозинофилия крови.) По типу кожного поражения среди обследованных больных локализованная форма АД отмечена у 5-и, диффузное поражение – у 10-и, диссеминированная - у 10-и больных. Длительность заболевания варьировала в пределах от 1 года до 7 лет. В группу сравнения были включены студенты медицинского факультета Тбилисского государственного медицинского университета. Для установления особенностей психического статуса больных АД нами использовался вышеописанный тест Люшера.

**Результаты и их обсуждение.** Дисфункция ВНС вы-

является восьмицветным субтестом задолго до того, как ее патофизиологические последствия становятся очевидными. Устойчивый механизм саморегуляции ВНС находится под контролем парасимпатического и симпатического ее отделов, которые действуют в противоположных направлениях. Нарушение баланса этих отделов весьма опасно для организма. Биологическая регуляция в норме осуществляется незаметно и ВНС оказывается достаточно устойчивой. Эта регуляторная система управляет телесными функциями организма, которые сознательно не контролируются (пищеварение, секреторная деятельность органов и желез, ритмические движения сердца и легких, регуляция ширины просвета сосудов). Неустойчивость ВНС часто сопровождается различными органическими нарушениями, которые распространяются от одного участка тела к другому. В случае неприятия своевременных и адекватных мер, это может привести к серьезным повреждениям функций. Между телесными потребностями организма и выбором светлых «анаболических» или темных «катаболических» цветов существует прямая связь: в группе больных АД желтый и красный цвета находились в конце ряда (или близко к нему), а синий и черный цвета - в другом конце ряда, что позволяет судить о неустойчивости саморегуляции ВНС. У больных с диссеминированной формой заболевания наблюдалось предпочтение темных и отрицание светлых цветов, что свидетельствует о существовании неустойчивости ВНС, которая явилась причиной серьезных патофизиологических изменений. В группе больных локализованной формой АД отмечалось предпочтение светлых и отрицание темных цветов, т.е. последствия неустойчивости ВНС были недостаточно серьезны. С помощью теста Люшера нами оценивалась работоспособность и истощенность больных АД. Способность на протяжении определенного времени сохранять максимальную продуктивность деятельности (работоспособность) определялась нами в субтесте по целостности «рабочей группы», которая состоит из 3-х основных цветов: выбор зеленого цвета указывает на упорство субъекта продолжать работу во что бы то ни стало, невзирая на трудности, гибкость воли и способность преодолеть сопротивление с тем, чтобы довести работу до конца и, тем самым, повысить самоуважение; выбор красного - обеспечивает силу воли и потребность в энергичной деятельности, приносящей удовлетворение от сознания того, что нечто сделано в соответствии с желанием; желтого - оптимистическую веру в эффективность работы и способность испытать удовольствие от действий, а также

желание поиска нового и интересного. В основной группе только у 3-х пациентов все составляющие «рабочей группы» находились в начале ряда, что указывает на желание успешно завершить работу, несмотря на трудности. В остальных случаях наблюдался переход сочетания цветов «рабочей группы» от первого ко второму ряду.

У 10-и больных к концу ряда смещался зеленый, что указывает на возможные волевые расстройства, потерю целеустремленности и общую астенизацию нервной системы. В 5-и случаях отмечалось смещение в конец ряда красного, что позволяет судить о возможном истощении физической энергии. В остальных случаях перемещался вправо желтый цвет. При этом наблюдалось понижение чувства удовлетворенности от работы и появлялось сомнение в целесообразности и эффективности действий. Таким образом, индивидуальные особенности, которые проявляет субъект при выполнении какой-либо работы, определяются в тесте тем цветом «рабочей группы», который он ставит на первое место. Четыре основных цвета: синий, зеленый, красный и желтый особенно информативны, так как они выражают фундаментальные психические потребности: синий – потребность в покое и удовлетворении; зеленый – в самоутверждении; красный - в активности и успехе; желтый - в ожидании и ориентированном на будущее желании. Если субъект здоров, уравновешен, свободен от конфликтов и подавления, 4 основных цвета в тесте должны появиться на первых четырех местах. Ни в одном случае при тестировании пациентов такого расположения основных цветов не выявлено. В большинстве случаев желтый цвет оказывался на седьмом или восьмом месте, что указывает на разочарование в надеждах. Человек стоит перед пустотой и чувствует себя изолированным: в таких случаях яркость и нематериальность, легкость желтого цвета воспринимается как пустота. В виду того, что из-за разочарования напряжение ожидания не может прийти ни к какому разрешению, наступает перевозбуждение, поэтому субъект желтый цвет отвергает как слишком яркий, т.к. он усиливает раздражительность, злость, плохое настроение и недоверчивость. Компенсация у пациентов многообразна. В таких случаях они преимущество отдают синему цвету. Это указывает на потребность в покое и привязанности. Безднадежность может компенсироваться стремлением к уверенности и утверждению. В этом случае больные предпочитают зеленый цвет.

При ранговом распределении восьми цветов результаты двух выборов подвергались нами группировке. Одинаковый выбор цветов в обоих случаях (I и II выборы) свидетельствует о непреклонности убеждений и эмоциональной ригидности (2 случая) и, наоборот, разница между первым и вторым выбором указывала на изменчивость восприятия (5 случаев). Первый выбор обычно бывает более спонтанным, а потому второй - более достоверным, чем первый, особенно при наличии сомнений и колебаний. Прогноз считается хорошим, если второй выбор дает более благоприятные результаты (3 случая) и хуже, когда второй выбор обнаруживает менее гармоничные данные. Психологические и физиологические нарушения, причинно вызывающие тревогу, оценивались менее значимыми, когда основной цвет стоял на 6-ом месте и более значимым, когда он оказывался на 8-ой позиции. Согласно тесту больной свое состояние выражает через восприятие цветовых гамм. Анализ полученных результатов выявил следующую закономерность: подавляющее число пациентов с АД эмоциональная неудовлетворенность и недостаточно высокая оценка со стороны окружающих приводили к стрессу и самоограничению; эмоциональная неудовлетворенность и пониженная способность противостоять трудностям вызывали стресс и фрустрацию [4-11].

Стресс и тревога, порожденные конфликтом между надеждой и действительностью вызывали острое разочарование. Исходя из вышеизложенного, возможности применения в качестве диагностического метода цвета неисчерпаемы.

Исходя из всего вышеизложенного, рекомендуем использовать отвергаемые цвета в гомеопатических дозах, в тех случаях, когда речь идет о неприятии основных цветов, а предпочитаемые цвета в избытке «накачивать» через всю поверхность кожи и глаза.

Таким образом, при атопическом дерматите предоставляется возможность управления живой системой и психическими процессами самым естественным образом - без использования синтетических лекарств и сложных физиотерапевтических воздействий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Драгунский В.В. Цветовой личностный тест. Практическое пособие. Минск: Харвест 2000.

2. Кунгуров Н.В., Герасимов Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит, типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: 2000; 272.
3. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей (к вопросам о терминологии, клиническом течении, прогнозе и дифференциации патогенеза). Педиатрия 2003;6: 103-107.
4. Львов А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2001.
5. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Довжанский С.И., Писаренко М.Ф. Атопический дерматит. 1989.
6. Ersser S.J., Latter S., Sibley A., Satherley P.A., Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3.
11. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S., Plewig G., Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum : a retrospective analysis of 100 cases J Am Acad Dermatol 2003; 56:512-517.
7. Hanifin J.M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol 2001;10 (1);11-18.
8. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361:151-160.
9. Pastar Z., Lipozencic J., Ljubojevic S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis – an overview. Acta Dermatovenerol Croat. 2005; 13; 54-62.
10. Williams H.C. Atopic Dermatitis. NEJM 2005; 352: 2314-2324.

## SUMMARY

### COLOR PERSONALITY TEST FOR PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

**Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.**

*Department of Dermatology and Venereology, Tbilisi State Medical University*

Famous psychiatrist V. M. Bekhterev asserted that "Skillfully selected color gamma is able to have more wholesome effect on nervous system than the any medicine". Max Lusher worked out Functional Psychology of the color perception and developed well known psycho diagnostic color test, devoted to study of situational emotional state of personality and its adaptation to different social and psychological situations.

The aim of presented study was investigation of some peculiarities of psychological state of patients with atopic dermatitis (AD) by means of Lusher's Color Personality Test.

37 patients with atopic dermatitis were involved in this study. Typical anamneses and clinical findings were used for diagnosis of AD. The group of obligatory and confirmatory diagnostic criteria has been used as well. The duration of disease was from 1 to 7 years. Students of Medical University formed the control group.

In patients with disseminated form of illness, preference of dark and rejection of light tones were observed. This testifies that the instability of vegetative nervous system had long history and possibly already caused the significant patho-physiological alterations.

At evaluation of patient's capacity for work the possible volitional disorders, loss of purposefulness, general asthenia of nervous system and exhaustion of physical energy were observed. Analysis of received data revealed following regularity: overwhelming majority of patients with atopic dermatitis have developed stress and excessive self-restrictions because emotional dissatisfaction and modest assessment from the others. Taking into account all above-mentioned we can say that the possibilities of application for color are inexhaustible. We can suggest rejected colors in homeopathic doses, especially when we are talking about aversion of main colors. Thus, in case of atopic dermatitis opportunity for control of living systems and psychic processes are given naturally without using of synthetic medicine and complicated physiotherapeutic actions.

**Key words:** atopic dermatitis, psychological state, color personality test.

## РЕЗЮМЕ

### ЦВЕТОВОЙ ЛИЧНОСТНЫЙ ТЕСТ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии*

Известный психиатр В.М. Бехтерев утверждал: «Умело подобранная гамма цветов способна

благоприятнее воздействовать на нервную систему, чем иные микстуры».

М. Люшер разработал основы функциональной психологии цветовосприятия и создал на ее базе широко известный в практике психодиагностики цветовой тест, предназначенный для изучения ситуативного эмоционального состояния личности и ее адаптации к различным социально-психологическим ситуациям.

Целью исследования явилось изучение некоторых особенностей психологического статуса больных атопическим дерматитом (АД) с помощью цветового личностного теста М. Люшера.

В тестирование были включены 37 больных АД. Диагноз АД ставился на основании типичного анамнеза и характерной клинической картины, при этом была применена группа обязательных и подтверждающих диагностических критериев. Длительность заболевания варьировала в пределах от 1 года до 7 лет. В группу сравнения были включены студенты медицинского факультета Тбилисского государственного медицинского университета. У больных с диссеминированной формой заболевания наблюдалось предпочтение темных и отрицание светлых тонов, свидетельствующее о еще ранее развитой неустойчивости вегетативной нервной системы, которая вызвала серьезные патологические изменения. Оценка работоспособности и истощаемости больных АД выявила волевые расстройства, потерю целеустремленности, астенизацию нервной системы, истощение физической энергии. Анализ полученных результатов позволяет заключить, что у большинства больных АД эмоциональная неудовлетворенность и недостаточно высокая оценка со стороны окружающих приводили к стрессу и самоограничению. Исходя из вышеизложенного, возможности применения цвета в качестве диагностического метода неисчерпаемы. Можно предлагать отвергаемые цвета в гомеопатических дозах, особенно если речь идет о неприятии основных цветов.

Таким образом, при атопическом дерматите предоставляется возможность управления живой системой и психическими процессами самым естественным образом - без использования синтетических лекарств и сложных физиотерапевтических воздействий.

## DEPRESSION, ANXIETY AND CHOLESTEROL LEVEL IN THE PRE-AND POSTOPERATIVE PERIODS OF THE CORONARY ANGIOPLASTY AND AORTO-CORONARY BYPASS GRAFT SURGERY

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G., Gvetadze L.

*Department of Internal Disease, Tbilisi State Medical University, Georgia*

Recent advances in biological psychiatry have included the discovery of numerous neurochemical, neuroendocrine, and neuroanatomic alterations in unipolar depression. Often proposed as important adjuncts in the diagnosis of depressed subjects, some of these biological markers may reflect important pathophysiologic alterations that contribute to the increased vulnerability of depressed patients to CVD. These markers include sympathoadrenal hyperactivity, diminished heart rate variability (HRV), alterations in platelet receptors and/or reactivity, and ventricular instability and myocardial ischemia in reaction to mental stress [5].

Two primary components that are central to the "fight or flight" stress response observed by Cannon in and the "general adaptation syndrome" described by Selye in 1956 are the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and the sympathoadrenal system. In response to stress, hypothalamic neurons containing corticotropin-releasing factor (CRF) increase the synthesis and release of corticotropin (ACTH),  $\beta$ -endorphin, and other pro-opiomelanocortin (POMC) products from the anterior pituitary gland. Many studies have documented evidence of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hyperactivity in medication-free patients with major depression, i.e., elevated CRF concentrations in cerebrospinal fluid, blunting of the ACTH response to CRF administration, nonsuppression of cortisol secretion after dexamethasone administration, hypercortisolemia, and pituitary and adrenal gland enlargement, as well as direct evidence of increased numbers of hypothalamic CRF neurons in postmortem brain tissue from depressed patients compared with controls. Administered corticosteroids have long been known to induce hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Other atherosclerosis inducing actions of steroids include injury to vascular endothelial cells and intima and the inhibition of normal healing. Indeed, elevated morning plasma cortisol concentrations have been sig-

nificantly correlated with moderate to severe coronary atherosclerosis in young and middle-aged men [9].

The aim of our study was to investigate the association between history of depressive episode and anxiety and presence of high cholesterol level in patients with aorta-coronary bypass graft surgery and coronary angioplasty.

**Material and methods.** The research was performed in 50 patients, they had established the grade of the coronary occlusion that wouldn't respond to therapeutic treatment and they need coronary angioplasty or aorto-coronary bypass graft surgery.

Our research group was divided into two groups. The first was angioplasty group and the second was aorto-coronary bypass graft surgery group.

To evaluate depression we used Beck depression scale which includes 21 questions and assesses the state of the patient during last two weeks.

Anxiety was assessed by the Spilberger State-trait anxiety scale, which includes 2 groups, each of which includes 20 questions.

The first group assesses the state of the patient during last two weeks and is called the questionnaire for the assessment of the personal anxiety, and the second group assesses the state of the patients in the moment of quiz and it is called the questionnaire for the assessment of the anxiety of the situational genesis.

We drew all blood samples of patients with depression and anxiety after a night of fasting, we measured cholesterol by means of enzymatic procedures (cholesterol oxidase/phenylperoxidaseaminophenol [CHOD-PAP] Boehringer Mannheim adapted to the Hitachi analyzer 747).

Up to 4,2 mmol/l of cholesterol is normal more than 4,2mmol/l (160mg/dl) is increased level.

Statistic analysis of the data was made by means of the methods of variation statistics using students criterion and program of STATISTICA w 5.0.

**Results and their discussion.** Normal level of cholesterol was discovered only in n=4 patients (8%) from 50 patients. From 4,2 to 4,7 mmol/l cholesterol level were discovered in n=3 (6%) patients. From 4,7 to 5,2 mmol/l cholesterol level were discovered in n=11 (22%). More than 5,2mmol/l were discovered in n=32 (64%) patients.

In the I group (patients who had done coronary angioplasty and cholesterol were increased n=23) depression in light degree were revealed in n=8 (34,78%) patients. Depression in high degree in n=9 (39,13%) patients. Depression weren't revealed in n=6 (26,08%) patients.

Trait anxiety in average degree in n=17 (73,91%) patients. Trait anxiety in high degree were revealed in n=6 (26,08%) patients. State anxiety were revealed in n=13 (58,57%) patients. State anxiety weren't revealed in n=10 (41,43%) patients.

In the II group (patients who had done aorto-coronary bypass graft surgery and cholesterol level were increased n=23).

Depression in light degree were revealed in n=8 (34,78%) patients. Depression in high degree in n=10 (43,47%) patients. Depression weren't revealed only n=5 (21,73%) patients.

Personal (trait) anxiety in average degree were revealed in n=14 (60,86%) patients. Personal anxiety in high degree were discovered in n=9 (39,13%) patients. State anxiety were discovered in n=14 (61,5%) patients and weren't discovered in n=9 (48,5%).

Our study demonstrated strong association between depression, personal anxiety and increased cholesterol level, which is a strong risk factor for atherosclerotic heart disease.

By statistic analysis interaction of depression and cholesterol level were revealed in such condition  $r=0.6498$ .  $p<0.001$  in both groups (Fig. 1,2).

Correlation between personal anxiety and cholesterol level were revealed  $r=0.4867$ ,  $p<0.001$  in angioplasty and aorto-coronary-bypass surgery groups (Fig 3,4).

Fig.1. Cholesterol-depression, Angioplasty group

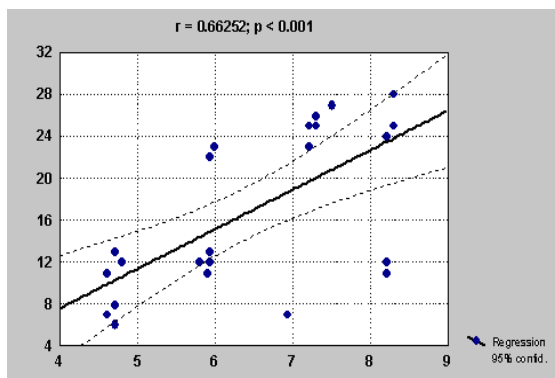
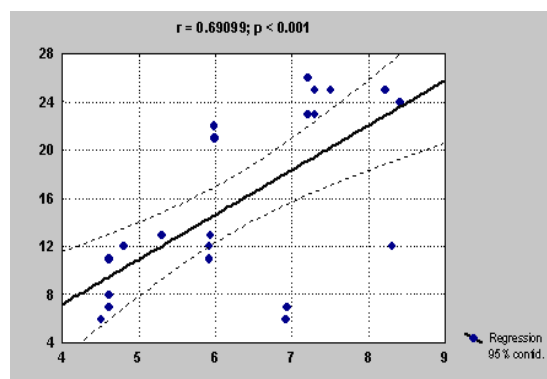


Fig. 2. Cholesterol-depression, aorto-coronary bypass group

Fig 3. Cholesterol-anxiety  
angioplasty group

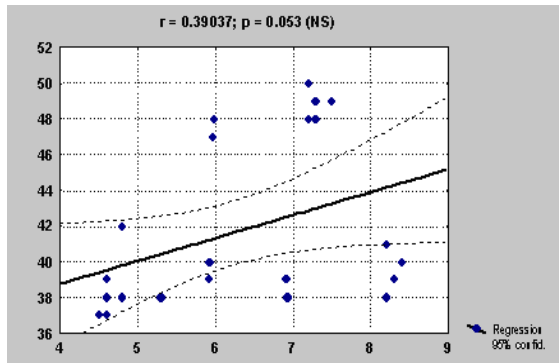
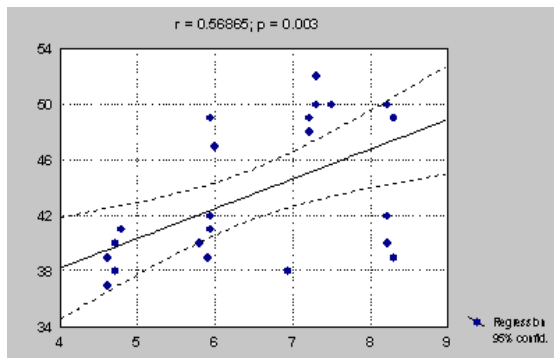


Fig. 4. Cholesterol-anxiety  
aorto-coronary bypass group

These results may have important implications in explaining the pathophysiological mechanisms linking depression and anxiety to cardiovascular disease.

## REFERENCES

1. Baker R.A., Andrew M.J., Schrader G., Knight J.L. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery, preliminary Findings ANZ. J. Surg. 2001; 71: 139-142.
2. Campbell B., Badrick T., Flatman R., Kanowski D. Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. Ann.Clin Biochem. 2002; 39 (2): 85-88.
3. Chen C.C., Lu F.-H., Wu J.-S., Chang C.-J. Correlation Between Serum Lipid Concentrations And Psychological Distress. Psychiatry Research 2001; 102: 153-162.
4. Ingrid C., Shapiro P.A., McLaughlin J.S., Bagiella E., Sloan R.P. Relations between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. Lancet 2001; 358: 1766-71
5. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000;321:199-204.
6. Ferketich A.K., Schwartzbaum J.A., Frid D.J., Moeschberger M.L. Depression as an antecedent to heart disease among men and women in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2000; 160: 1261-8.
7. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M., Downs J.R., Weis S.E., Miles J.S., Gotto A.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. New England Journal of Medicine 2001; 344 (26): 1959-1965.
8. Huang T.-L., Wu S.-C., Cchiang Y.-S., Jung-fu. Correlation between serum lipid, lipoprotein concentrations and anxious state, depressive state or major depressive disorder. Psychiatry research 2003; 118 (2): 147-153.
9. Ulla M., Gustafsson E., Hetta J.E. Fragmented sleep and tiredness in males and females one year after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Blackwell Science Ltd, Journal of Advanced Nursing 2001; 34(2): 203-211.
10. Pignay-D.V., Lesperane F., Demaria R.G., Smith F.N., Perrault L.P. Depression and Anxiety and Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75: 314-21.

## SUMMARY

### DEPRESSION, ANXIETY AND CHOLESTEROL LEVEL IN THE PRE-AND POSTOPERATIVE PERIODS OF THE CORONARY ANGIOPLASTY AND AORTO-CORONARY BYPASS GRAFT SURGERY

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G., Gvetadze L.

*Department of Internal Disease, Tbilisi State Medical University, Georgia*

By statistic analysis interaction of depression and cholesterol level were revealed in such condition  $r=0.6498$ .  $p<0.001$ .

Correlation between personal anxiety and cholesterol level were revealed  $r=0.4867$ ,  $p<0.001$ . Correlation between reactive anxiety and cholesterol level were revealed  $r=0.7971$ ,  $p<0.001$ .

These results may have important implications in explaining the pathophysiological mechanisms linking depression and anxiety to cardiovascular disease.

**Key words:** depression, anxiety, angioplasty, aorto-coronary bypass graft surgery, cholesterol.

## РЕЗЮМЕ

### ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОЖНОСТЬ И ХОЛЕСТЕРОЛЬ В ПРЕ- И ПОСТ- ОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ АНГИОПЛАСТИКИ И ШУНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Гегенава Т.А., Гегенава М.А., Кавтарадзе Г.В., Гветадзе Л.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1*

При положительных результатах аортокоронарного шунтирования и ангиопластики коронарных сосудов часто вне поля зрения исследователей остаются изменения психо-эмоционального состояния пациентов.

Целью исследования явилось определение связи между историей депрессивного эпизода, тревожным состоянием и повышением уровня холестерина у пациентов с ангиопластикой коронарных сосудов и аортокоронарного шунтирования.

Исследовано 50 больных в возрасте от 40-75 лет, коронарная окклюзия которых не поддавалась терапевтическому лечению и которым потребовалась коронарная ангиография или аортокоронарное шунтирование. Из 50-и пациентов холестерол был в норме только у 4-х (8%) пациентов. Уровень холестерина от 4,2 до 4,7 mmol/l выявлен у 3-х (6%) пациентов; от 4,7 до 5,2 mmol/l выявлен у 11-и (22%); более 5,2 mmol/l выявлено у 32-х (64%) пациентов.

Изменения в психоэмоциональной сфере определялись у 46-и пациентов, уровень холестерина у которых не был в норме. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, которым была проведена коронарная ангиопластика (n=23); вторую группу составили из пациентов с аорто-коронарным шунтированием (n=23).

Депрессия была оценена по анкете Бека (Beck depression scale); тревожность - по вопроснику Спилбергера. Статистическая обработка полученных в результате исследования данных производилась с применением критерия Стьюдента в программе STATISTICA v.5.0

Результаты исследований показывают, что из 46-и пациентов обеих групп депрессия тяжелой степени отмечалась у 19-и (41,30%), средней степени – у 16-и (34,78%), легкой степени – у 11-и (23,91%). Персональная тревожность средней тяжести выявлена у 31-го (67,39%) больного, тяжелой - у 15-и (32,60%). Реактивная тревожность не отмечалась в 19-и (41,30%) случаях, у 27-и (58,69%) больных она выявлена средней тяжести.

Результаты исследования отчетливо показывают связь уровня холестерина с депрессией и тревогой ( $r=0.6498$ .  $p<0.001$ ,  $r=0.4867$ ,  $p<0.001$ ), что дает нам право предполагать, что депрессия и тревога являются факторами риска развития атеросклероза.



## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РИСК-ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ЗАДЕРЖКЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ

Лалиани Н.Э., Татишвили Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Родильный дом, г. Гори;  
Детская поликлиника г. Гори, Детская центральная больница им. М. Иашивили, г. Тбилиси*

Перинатальный период является первым и наиболее значимым этапом в жизни человека. Проблемы, развившиеся в период беременности, родов и новорожденности занимают важное место в становлении здоровья ребенка и его неврологического развития. Своевременное выявление и адекватное ведение перинатального периода, определение существующих или ожидаемых проблем и интервенция превентивных мероприятий позволяют избежать или уменьшить возможные патологические состояния, их осложнения и последствия [1,2,9,10].

Целью исследования явилось определение структурных особенностей перинатальных риск-факторов, способствующих задержке психомоторного развития в будущем.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 348 новорожденных в родильном доме г. Гори с 1 декабря 2004 года по 31 декабря 2005 года и проживающих в г. Гори и Горийском районе.

Оценка новорожденных производилась с учетом нижеприведенных данных: течение беременности и родов, гестационный возраст, физические параметры, наличие асфиксии, оценка по шкале Апгар; оценка по шкале Dubowitz and Dubowitz (1990) [5].

Исследуемый нами контингент в раннем неонатальном периоде был разделен на три группы: I группа - практически здоровые новорожден-

ные (без осложнений беременности и родов от практически здоровых матерей) – 171 (49,1%); II риск-группа - новорожденные, состояние которых в раннем неонатальном периоде оценивалось как удовлетворительное, однако у них был выявлен определенный риск развития различных патологий (патология беременности, родов, хроническая гипоксия плода и остро развившаяся гипоксия плода) – 151 (43,4%) новорожденный; III патологическая группа – новорожденные, у которых выявлены повреждения центральной нервной системы (ЦНС) (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) в раннем неонатальном периоде - 26 (7,5%) новорожденных.

В раннем неонатальном периоде в 2-х случаях наблюдался летальный исход.

Нами проведено неврологическое обследование детей этого контингента в возрасте 24-х месяцев. С помощью скрининг-теста психомоторного развития Денвери-2 (0-6 лет) [7] и скрининг-теста нейро-моторного развития Бейли (0-2 года) [3] оценивали психомоторное развитие детей.

**Результаты и их обсуждение.** В возрасте 24-х месяцев нами обследовано 340 детей. Задержка психомоторного развития была обнаружена в 15-и случаях.

Данные о структуре психомоторного развития детей в возрасте 24-х месяцев приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели структуры психомоторного развития в возрасте 24-х месяцев

Психомоторное развитие	Практически здоровые n=171	Группа риска n=151	Патологическая группа n=26
Задержка психомоторного развития n=15	0	7 (4,7%)	8 (30,8%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=325	169 (98,8%)	142 (94,0%)	14 (53,8%)
Не оценены n=8	2 (1,2%)	2 (1,3%)	4 (15,4%)

По данным таблицы 1 можно заключить, что основным риск-фактором задержки психомоторного развития является перинатальная патология и ее осложнения.

Среди перинатальных факторов риска, способствующих задержке психомоторного развития, следует отметить патологию беременности и

родов, внутриутробную инфекцию, недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга.

Показатели влияния патологии беременности и родов на структуру задержки психомоторного развития в возрасте 24-х месяцев приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Влияние патологии беременности в структуре задержки психомоторного развития

Психомоторное развитие	Течение беременности	
	без осложнений n=288	патология беременности n=60
Задержка психомоторного развития n=15	11 (3,8%)	4 (6,7%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=325	272 (94,5%)	53 (88,3%)
Не оценены n=8	5 (1,7%)	3 (5,0%)

Таблица 3. Влияние патологии родов в структуре задержки психомоторного развития

Психомоторное развитие	Течение родов	
	без осложнений n=292	патология родов n=56
Задержка психомоторного развития n=15	5 (1,7%)	10 (17,9%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=325	282 (96,6%)	43 (76,8%)
Не оценены n=8	5 (1,7%)	3 (5,3%)

Из таблиц 2 и 3 явствует, что патология беременности и родов играет значимую роль в структуре задержки психомоторного развития.

Большое внимание в структуре задержки психомоторного развития уделяется внутриутробной инфекции. Несмотря на то, что в нашем контингенте

наличие внутриутробной инфекции лабораторными методами не выявлено, грязные околоплодные воды нами приняты маркером существования внутриутробной инфекции. Показатели влияния грязных околоплодных вод, как маркера существования внутриутробной инфекции, приведены в таблице 4.

Таблица 3. Влияние внутриутробной инфекции на психомоторное развитие новорожденных

Психомоторное развитие	Околоплодные воды	
	чистые n=297	грязные n=51
Задержка психомоторного развития n=15	7 (2,4%)	8 (15,7%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=325	285 (95,9%)	40 (78,4%)
Не оценены n=8	5 (1,7%)	3 (5,9%)

По данным таблицы 4 можно заключить, что наличие внутриутробной инфекции является существенным риск-фактором в структуре задержки психомоторного развития.

Одним из риск-факторов в структуре задержки психомоторного развития является недоношенность, более того, существует прямо про-

порциональная взаимосвязь между гестационным возрастом и задержкой психомоторного развития: чем меньше гестационный возраст, тем выше летальность и частота задержки психомоторного развития [9]. Показатели влияния гестационного возраста на структуру задержки психомоторного развития приведены в таблице 4.

Таблица 5. Влияние гестационного возраста в структуре задержки психомоторного развития

Психомоторное развитие	Гестационный возраст		
	<37-и недель n=10	37-41-а неделя n=331	> 41 недели n=7
Задержка психомоторного развития n=15	4 (40,0%)	10 (3,0%)	1 (14,3%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=325	4 (40,0%)	315 (95,2%)	6 (85,7%)
Не оценены n=8	2 (20,0%)	6 (1,8%)	0

Из таблицы 5 можно заключить, что недоношенность считается одним из значимых риск-факторов в структуре задержки психомоторного развития.

Показатели влияния гипоксического повреждения ЦНС и его тяжести на психомоторное развитие приведены в таблице 6.

Таблица 6. Влияние гипоксически-ишемического поражения головного мозга и его тяжести на психомоторное развитие

Психомоторное развитие	Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (n=26)		
	легкое (n=11)	средней тяжести (n=9)	тяжелое (n=6)
Задержка психомоторного развития n=8	1 (9,1%)	2 (22,2%)	5 (93,3%)
Психомоторное развитие в пределах нормы n=14	9 (81,8%)	5 (55,6%)	0
Летальный исход n=2	0	1 (11,1%)	1 (6,7%)
Не оценены n=2	1 (9,1%)	1 (11,1%)	0

Данные таблицы 6 показывают, что в структуре задержки психомоторного развития важнейшую роль играет гипоксическое повреждение ЦНС (гипоксически-ишемическая энцефалопатия). В свою очередь, тяжесть гипоксически-ишемической энцефалопатии имеет предикторное значение в структуре задержки психомоторного развития в будущем, что согласуется с данными других авторов. У новорожденных при легкой гипоксически-ишемической энцефалопатии редко наблюдается задержка психомоторного развития, при средней тяжести частота составляет 20-40% и при тяжелой поражении ЦНС почти 100% [4,6,8].

На основании проведенного нами исследования следует заключить, что перинатальные факторы риска занимают значимое место в структуре задержки психомоторного развития в будущем. Своевременное определение существующих или ожидаемых проблем и интервенция превентивных мероприятий позволяет избежать или уменьшить возможные патологические состояния, их осложнения и последствия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Б. ტატიშვილი. ახალშობილთა ნევროლოგიური დაავადებები. თბ: 2001; 10გვ.
2. Aicardi J. Diseases of Nervous System in Childhood. Mac. Keith. Press: 1999; 897.
3. Aylward G.P. Bayley infant neurodevelopmental screener, San Antonio: The Psychological Corporation; 1995.
4. Dixon G., Psych B., Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M., Silburn S.R., et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. Pediatrics 2002; 109(1): 26-33.
5. Dubowitz L.Ms., Dubowitz V., Mercuri E., The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Infant. London: 1999.
6. Finer N.N., Robertson C.M., Richards R.T., Pinnell L.E., Peters K.L. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. J Pediatr. 1981; 98: 112-117.
7. Frankenburg W.E., Dodds J.B. The Denver Development Assessment (Denver II), Denver: University of Colorado Medical School 1990; 1-67.
8. Low J.A. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. Gynecol 1997; 100: 1004-1014.

9. Polin R.A., Spitzer A.R. Fetal and neonatal secrets. 2001: 424.

10. Volf J.J. Neurology of the newborns. 4<sup>th</sup> edition: 2001: 904.

## SUMMARY

### STRUCTURAL FEATURES OF PERINATAL RISK FACTORS AND THEIR COMPLICATIONS CONTRIBUTING TO THE DEVELOPMENT OF PSYCHOMOTOR DELAY

**Laliani N., Tatishvili N.**

*Tbilisi State Medical University; Maternity house, Gori; Children's polyclinic, Gori; Children's central hospital, Tbilisi, Georgia*

The incidence of perinatal problems in infants might be the one of the main reasons in delayed psychomotor development. The most predictive for future delay in psychomotor development are the pathology of pregnancy and delivery, an intra-uterine infection, incomplete pregnancy and the hypoxic - ischemic injury of the brain.

Adequate conduct of the perinatal period, definition of existing or expected problems and preventive measures allows avoiding or reducing pathological conditions and possible future consequences. The goal of the investigation was to determine the structural features of perinatal risk factors contributing to the future delay in psychomotor development. 348 newborns during 24 months have been examined. It was concluded that perinatal risk factors contribute in the structure of future delay of psychomotor development significantly.

Early revealing and adequate conducting of the perinatal period, definition of existing or expected problems and adequate measures allows to avoid or reduce possible pathological conditions, their complications and their consequences.

**Key words:** delay in psychomotor development, perinatal risk factors.

## РЕЗЮМЕ

### СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РИСК-ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ЗАДЕРЖКЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ

**Лалиани Н.Э., Татишвили Н.А.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Родильный дом, г. Гори; Детская поликлиника г. Гори, Детская центральная больница им. М. Иашвили, г. Тбилиси*

Перинатальный период является первым и наиболее важным этапом в жизни человека. Проблемы, развившиеся в период беременности, родов и новорожденности, занимают значимое место в становлении здоровья ребенка и его неврологического развития.

Целью исследования явилось определение структурных особенностей перинатальных риск-факторов, способствующих задержке психомоторного развития в будущем.

Среди перинатальных факторов риска, способствующих задержке психомоторного развития, следует отметить патологию беременности и родов, внутриутробную инфекцию, недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга.

Наблюдались 348 новорожденных в течение 24-х месяцев.

На основании проведенного нами исследования следует заключить, что перинатальные факторы риска являются существенными в структуре задержки психомоторного развития и своевременное определение существующих или ожидаемых проблем и интервенция превентивных мероприятий позволяет избежать или уменьшить возможные патологические состояния, их осложнения и последствия.

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ БРИЛЛИАНТОВЫЙ ЗЕЛЕНый

Джавахи М.Ш., Чурадзе Л.И., Явич П.А.

*Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе;  
Кутаисский государственный университет им. А. Церетели*

В гинекологической практике находят широкое применение ряд антисептических и антигрибковых препаратов, таких, как растворы метиленового синего, бриллиантового зеленого, жидкости Ка-стеллани и другие [2,4]. Однако, применение этих растворов для смазывания влагалища достаточно неудобно ввиду сложности определения дозировки и их применения в домашних условиях, кроме того, водные растворы этих препаратов ввиду низкой вязкости длительно не задерживаются на слизистой. Вышеизложенное явилось основанием для проведения исследований по созданию мазей, содержащих указанные средства [1,4].

Бриллиантовый зеленый (Visicle nitens) является антимикробным препаратом группы красителей. Выпускается в виде 1-2% спиртовых или водных растворов; применяется для лечения ряда грибковых заболеваний влагалища, активен в отношении влагалищных трихомонад. Употребляется при пиодетрии, блефарите, циститах, вульвовагинальном кандидозе и других аналогичных заболеваниях [4]. Препарат нашел широкое применение в гинекологической практике, в том числе, при лечении влагалищных трихомонад. Терапевтический эффект бриллиантового зеленого при лечении вульвовагинального кандидоза состоит в максимальном подавлении грибковой флоры на поверхности слизистой и торможении ее роста. Следует отметить тот факт, что в последнее время наблюдается увеличение количества этих заболеваний [5,6].

Целью настоящего исследования явилось создание лекарственной формы бриллиантового зеленого в соответствующей дозировке и удобных в применении.

**Материал и методы.** В качестве основы для суппозиториев нами использованы масло какао и жир кондитерский гидрогенизированный. В качестве эмульгаторов использован эмульсионный

воск, хостецерин и эмульгатор Т-2. Суппозитории получали методом выливания; лекарственное вещество тщательно измельчалось до пылевидного состояния и вводилось в виде суспензии. Учитывая специфичность применения суппозиториев, процесс высвобождения лекарственных веществ из основы проводился тремя методами - диализом через полупроницаемую мембрану (диализный целлофан), диффузией в агаровый гель и так называемой экстракцией с «разрушением» системы основы. В качестве среды растворения, учитывая изменение рН влагалища в течение цикла, использовались натрий-ацетатные 0,1 г-экв/м буферные растворы с рН=4, 5, 6, при температуре  $37\pm 2^\circ\text{C}$ . Содержание бриллиантового зеленого в суппозиториях составляет 0,05; 0,1; 0,5, что соответствует обычно используемому количеству препарата в пересчете на сухое вещество; масса суппозиториев равна 2,0 и 5,0 г. Использование эмульгаторов обеспечивает однородное распределение лекарственного вещества по всему объему суппозитория, благодаря чему лечебный эффект более полноценен.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении влияния различных видов основы и типов эмульгатора на степень высвобождения лекарственного вещества из суппозиториев использовались буферный раствор с рН=5,0 и 2-граммовые суппозитории с содержанием лекарственного вещества 0,1 гр. Эксперименты показали, что при применении в качестве основы масла какао наблюдается (независимо от типа эмульгатора) несколько большая степень высвобождения лекарственного вещества (рис. 1). При использовании масла какао наблюдается, в среднем, 5-7% повышение содержания бриллиантового зеленого в растворах, по сравнению с применением жира кондитерского.

Определенное влияние оказывает и вид эмульгатора. Известно, что технологические добавки (в данном случае эмульгаторы), улучшая

однородность основ, оказывают влияние на степень высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев, а в ряде случаев на их усвоение и метаболизм. Судя по полученным данным (рис. 2), при диализе через полупро-

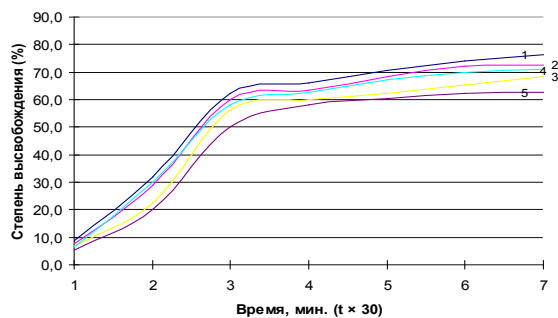


Рис. 1. Степень высвобождения лекарственного вещества из суппозиториев в зависимости от состава их основы.

1. Масло какао + 3% хостецерина; 2. Масло какао + 3% эмульсионного воска; 3. Масло какао + 3% эмульгатора Т-2; 4. Жир кондитерский + 3% хостецерина; 5. Жир кондитерский + 3% эмульгатора Т-2

Сравнение эффективности основ выявило, что при применении жира кондитерского наблюдается уменьшение степени высвобождения, в среднем, на 5-8%. Аналогичный результат был получен при применении метода «разрушающей» экстракции.

Определенное влияние имеет и количественное содержание эмульгатора в основе (рис. 2). Независимо от вида эмульгатора, с ростом его содержания в суппозиториях в пределах 0,5-3,0%, происходит повышение степени высвобождения лекарственного вещества до определенного уровня, что, очевидно, связано с улучшением гомогенности структуры лекарственной формы. Дальнейшее повышение концентрации эмульгатора не оказывает эффекта на технологические свойства суппозиториев.

Эксперименты по диффузии лекарственного вещества в агаровый гель показали, что в случае оптимального состава суппозитория процесс высвобождения начинался через 1,5-2,0 часа и через 24 часа вся площадь чашки Петри практически была заполнена красителем. Эти данные позволяют прогнозировать возможность достаточной полноты

нищаемую мембрану, из основ, содержащих в качестве эмульгатора эмульсионный воск, высвобождается до 68-72% лекарственного вещества; в случае эмульгатора Т-2 – 62-68%; а хостецерина - 70-76%.

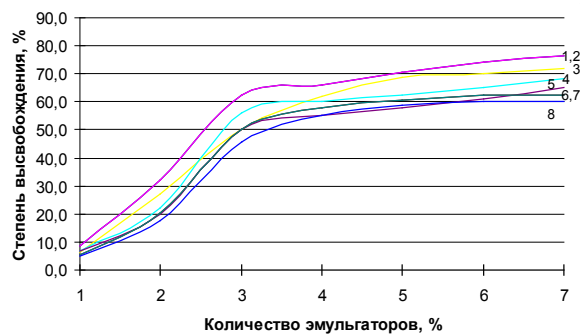


Рис. 2. Влияние концентрации эмульгатора на степень высвобождения лекарственного вещества (диализный метод). 1 - масло какао + 3% хостецерина; 2 - масло какао + 5% хостецерина; 3 - масло какао + 1% хостецерина; 4 - масло какао + 5% эмульгатора Т-2; 5 - масло какао + 1% эмульгатора Т-2; 6 - жир кондитерский + 3% хостецерина; 7 - жир кондитерский + 5% хостецерина; 8 - жир кондитерский + 1% хостецерина

всасывания лекарственного вещества слизистой оболочкой влагалища. Концентрация бриллиантового зеленого в суппозиториях не оказывает существенного влияния. В случае более высокого содержания, время максимально возможного высвобождения в диализат и достижение состояния равновесия несколько уменьшается, в среднем, на 7-10%. Однако, полнота высвобождения остается на том же уровне, что позволяет прогнозировать возможность использования суппозиториев во всех диапазонах исследованных концентраций лекарственного вещества.

Определенную роль играет масса суппозитория. С увеличением его массы от 2-х до 5-и грамм (при одинаковом содержании лекарственного вещества), скорость высвобождения в диализат уменьшается, в среднем, на 18-25%. При этом несколько снижается и степень высвобождения – на 5-7%, что, очевидно, связано с дополнительным межмолекулярным взаимодействием между молекулами лекарственного вещества и основы. Аналогичная картина наблюдается и в случае применения теста «разрушающей» экстракции. Это позволяет в случаях необходимости пролонгированного действия суппозиториев увеличивать

их массу. Изучение процесса высвобождения бриллиантового зеленого в буферные растворы с различной величиной pH показало, что в пределах изученных величин содержания водородных ионов наблюдается весьма небольшая разница в количестве лекарственного вещества, перешедшего в диализат (рис. 3). С повышением pH буферного раствора от 4,0 до 6,0, степень высвобождения из суппозитория массой 2 г и количеством 0,1 г в основе, содержащих масло

какао и 3% хостецерина увеличивается с 76,3 до 79,4%; в случае аналогичных суппозитория с основой, включающей кондитерский жир с 71,2 до 73,8%. Тест диффузии в агаровый гель практически не выявил разницы ни в сроках начала диффузии, ни в ее площади. Эти данные позволяют заключить, что в пределах изменения pH влагища в течение цикла процесс усвоения лекарственного вещества остается практически на одинаковом уровне.

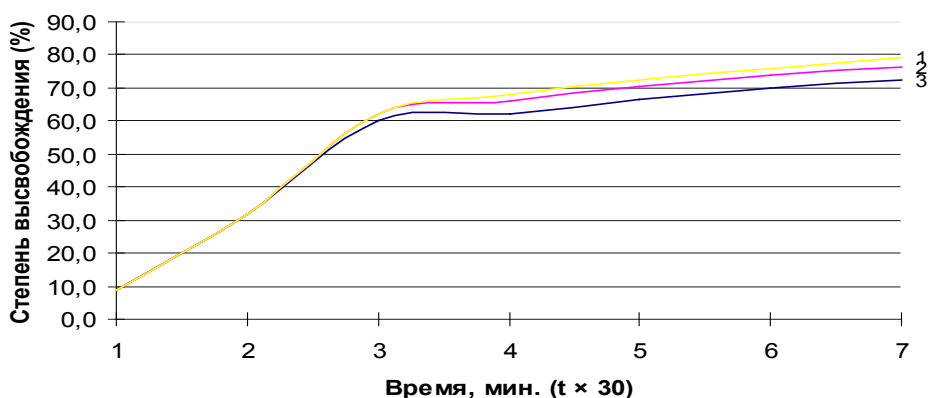


Рис. 3. Влияние величины pH буферного раствора, используемого в качестве диализного раствора, на степень высвобождения лекарственного вещества. 1 – pH=6,0; 2 – pH=5,0; 3 – pH=4,0.

Исследование физико-химических свойств суппозитория показало, что температура их плавления находится в пределах 35,6 – 37,20 в зависимости от содержания лекарственного вещества; температура застывания 23,9 – 25,00; время полной деформации – не более 8 мин.

Полученные данные, в совокупности с вышеизложенным, позволяют сделать вывод о достаточно хороших биофармацевтических и технологических свойствах разработанных суппозитория.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Алавидзе Н. Новые комбинированные основы, содержащие «Тиха-Аскане», и разработка ряда мазей с их использованием. Автореф. дисс... канд. фарм наук. Тб.: 2005.
- 2 Буданов П.В. Современные подходы к лечению генитальных инфекций. Гинекология 2007; 2: 92-97.
- 3 Гинекология. Под ред. Савельева Г.М., Бреусенко В.Т. М.: 2006; 432.
- 4 Машковский М.Д. Лекарственные средства. 1986; том 2: 408.

5. Никонов А. П., Астацурова О.Р. Вульвовагинальные инфекции. Гинекология 2006; 4: 101-106.
6. Поцелуева Л.А., Сафулин Р.С. Биофармацевтические исследования мази с метиленовым синим. Фармация 2006; 2: 20-21.

## SUMMARY

### BIOPHARMACEUTIC AND TECHNOLOGICAL INVESTIGATION OF VAGINA SUPPOSITORIES CONTAINING BRILLIANT GREEN

Javakhia M., Churadze L., Iavich P.

*I. Kutateladze Pharmacological Institute; A. Tsereteli Kutaisi State University*

The vaginal suppository composition, containing 0, 05, 0, 1 and 0, 5 of drug substance is presented. The release of drug substance was investigated. The influence of a number of the factors on the degree of release was investigated. Cocoa oil, confectionery fat and three different types of emulgator were used. According to gained results the average release de-

gree was 73-76%, which is sufficient for effective action of a preparation.

The technological parameters of suppositories including the temperature melting and hardening are determined. All parameters were at an acceptable level. The optimum composition of suppositories was determined. The optimal com-

position of suppositories was determined (base, emulgator, the content of active substance, mass of the suppository.

The investigation proved the effectiveness of the preparation.

**Key words:** vaginal suppository, brilliant green.

## РЕЗЮМЕ

### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ БРИЛЛИАНТОВЫЙ ЗЕЛЕНый

Джавахиа М.Ш., Чурадзе Л.И., Явич П.А.

*Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе;  
Кутаисский государственный университет им. А. Церетели*

Разработана рецептура вагинальных суппозиторий, содержащих 0,05; 0,1 и 0,5 г лекарственного вещества. Изучена высвобождаемость лекарственного вещества по трем тестам. Использованы метод «разрушающей» экстракции, диализ через полупроницаемую мембрану, диализ в агаровый гель. Изучено влияние на степень высвобождения ряда факторов, в том числе, вид основы и эмульгатора. Использованы масло какао и кондитерский жир, применены 3 различных эмульгатора. Полученные экспериментальные данные показали, что, в среднем, степень высвобождения в максимальных условиях составляет 73-76%. Эта величина вполне достаточна для эффективного действия препарата.

Определены технологические показатели суппозиторий, в том числе температуры плавления и затвердевания. Все показатели находятся на приемлемом уровне.

Определена оптимальная рецептура суппозитория - основа, эмульгатор, содержание действующего вещества, масса суппозитория.

На основании полученных данных сделан вывод о возможности их использования.



## МЕТОД ОЦЕНКИ МАЛОЙ ВЫБОРКИ В БИО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Чичинадзе<sup>1,2</sup> К.Н., Чичинадзе<sup>3</sup> Н.К.

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. Бериташвили; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; <sup>3</sup>Институт экспериментальной морфологии им. А. Нативили

Методы статистического анализа широко применяются в различных областях биологии и медицины. Это касается как чисто клинических, фармакологических и эпидемиологических исследований, так и вопросов теоретической биологии [1,5,8].

Одной из основных причин применения статистики в био-медицинских исследованиях является установление достоверности полученных исследователем данных, хотя, количество этих данных иногда недостаточно для установления достоверности. В редких случаях имеется возможность увеличения количества единиц выборочной совокупности (проведение дополнительных опытов, наблюдений и т.д.), однако в большинстве случаев это невозможно и интерпретация полученных статистических данных бывает либо ошибочной, либо исследователи вынуждены во избежание ошибки, полностью пожертвовать собственным материалом.

Таким образом, доступность только малой выборки требует применения каких-то других методов обработки данных. Определение понятия «малая выборка» дается в работе Гаскарова и соавт. [2]: «выборку следует считать малой, если она содержит количество информации, недостаточное для получения заданной точности и достоверности в решаемой задаче». Это определение ставит исследователей перед необходимостью изменить свой подход к обработке данных.

В научной био-медицинской литературе имеется множество исследований о действии одних и тех же патологических агентов и/или фармакологических веществ на различные организмы. Иногда часть данных недостоверна ввиду недостаточного количества экспериментов. Желательно объединить все эти данные в один вариационный ряд, что, без сомнения, увеличит количество обрабатываемой информации. Однако, абсолютные величины этих показателей у представителей родственных

видов (и даже отдельных организмов), могут сильно различаться друг от друга, что и делает такое объединение невозможным.

Целью исследования явилась разработка метода оценки малой выборки в био-медицинских исследованиях.

Допустим, что у нас есть данные о воздействии одного и того же патологического агента на различные организмы. Для упрощения ситуации укажем, что сила такого воздействия нам неизвестна. И на самом деле, во многих экологических или эпидемиологических исследованиях даже приблизительная оценка такого воздействия часто невозможна. В каждой из этих групп организмов можно выделить две серии наблюдений:

$$x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_{n_1};$$

$$y_1, y_2, \dots, y_i, \dots, y_{m_1};$$

над случайными переменными X и Y, полученными при рассмотрении двух выборок объема  $n_1$  и  $m_1$ .

Допустим, что на самом деле число таких двухсерийных выборок, в которых имеет место воздействие одного и того же патологического агента, достаточно высокое и оно обозначено некой цифрой N. Тогда обозначение каждой из таких двухсерийных наблюдений над различными организмами можно записать следующим образом:

Первое наблюдение:

$$x_1^{(1)}, x_2^{(1)}, \dots, x_i^{(1)}, \dots, x_{n_1}^{(1)};$$
$$y_1^{(1)}, y_2^{(1)}, \dots, y_i^{(1)}, \dots, y_{m_1}^{(1)};$$

Второе наблюдение:

$$x_1^{(2)}, x_2^{(2)}, \dots, x_i^{(2)}, \dots, x_{n_2}^{(2)};$$
$$y_1^{(2)}, y_2^{(2)}, \dots, y_i^{(2)}, \dots, y_{m_2}^{(2)};$$

i-ное наблюдение:

$$x_1^{(i)}, x_2^{(i)}, \dots, x_i^{(i)}, \dots, x_{n_i}^{(i)};$$

$$y_1^{(i)}, y_2^{(i)}, \dots, y_i^{(i)}, \dots, y_{m_i}^{(i)};$$

N-ное наблюдение:

$$x_1^{(N)}, x_2^{(N)}, \dots, x_i^{(N)}, \dots, x_{n_N}^{(N)};$$

$$y_1^{(N)}, y_2^{(N)}, y_i^{(N)}, \dots, y_{m_N}^{(N)};$$

где (1), (2), (i), (N) указывают количество отдельных наблюдений.

В случае, когда количество наблюдений в каждой серии (т.е. n и m) является недостаточным и достоверные результаты не получены, то возникает вопрос о проведении дополнительных исследований, что по каким-либо причинам невозможно. В таких случаях предлагаем сгруппировать данные об изменении переменной X в одну большую группу, а Y - в другую и сравнить уже эти группы.

В данном случае, возникает вопрос о принципиальной возможности такого объединения.

Любой подобный анализ должен опираться на здравый смысл и общебиологические закономерности. Естественно, если указанные организмы относятся к совершенно различным системам (видам и др.), то в таких случаях такое объединение не представляется возможным. Применение вышеуказанного метода также становится невозможным, если внутри каждого вида имеются группы со специфическими особенностями (с повышенной чувствительностью к определенным воздействиям). Для оценки полноты исследуемых свойств организмов можно применить метод построения пространства логистических возможностей [3] и только после этого можно решить - возможно ли в принципе такое объединение. Что же касается понятия здравого смысла, то оно применяется и при решении других вопросов, например, при отборе оригинальных исследований для мета-анализа. Для такого отбора необходим здравый смысл, клинический опыт и глубокое знание биологических закономерностей [7].

Кроме соображений принципиального характера, которые делают невозможным применение данного метода, возникают и проблемы чисто технического порядка: данные, которые подле-

жат объединению в одну группу, могут численно серьезно отличаться друг от друга, что делает их объединение в один вариационный ряд невозможным. Следовательно, в объединенный вариационный ряд могут войти только величины, полученные путем деления каждого показателя переменной X и Y на среднее арифметическое (теоретически возможно и использование других средних величин) собственной серии.

1) для переменной X такой вариационный ряд будет иметь следующий вид:

$$\frac{x_1^{(1)}}{\bar{x}^{(1)}}; \frac{x_2^{(1)}}{\bar{x}^{(1)}} \dots \frac{x_i^{(1)}}{\bar{x}^{(1)}} \dots \frac{x_{n_1}^{(1)}}{\bar{x}^{(1)}} \dots \frac{x_1^{(2)}}{\bar{x}^{(2)}}; \frac{x_2^{(2)}}{\bar{x}^{(2)}} \dots \frac{x_i^{(2)}}{\bar{x}^{(2)}} \dots$$

$$\frac{x_{n_2}^{(2)}}{\bar{x}^{(2)}} \dots \frac{x_1^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}; \frac{x_2^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_i^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_{n_i}^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_1^{(N)}}{\bar{x}^{(N)}}; \frac{x_2^{(N)}}{\bar{x}^{(N)}} \dots$$

$$\frac{x_i^{(N)}}{\bar{x}^{(N)}} \dots \frac{x_{n_N}^{(N)}}{\bar{x}^{(N)}} \dots$$

2) а для переменной Y:

$$\frac{y_1^{(1)}}{\bar{y}^{(1)}}; \frac{y_2^{(1)}}{\bar{y}^{(1)}} \dots \frac{y_i^{(1)}}{\bar{y}^{(1)}} \dots \frac{y_{m_1}^{(1)}}{\bar{y}^{(1)}} \dots \frac{y_1^{(2)}}{\bar{y}^{(2)}}; \frac{y_2^{(2)}}{\bar{y}^{(2)}} \dots \frac{y_i^{(2)}}{\bar{y}^{(2)}} \dots \frac{y_{m_2}^{(2)}}{\bar{y}^{(2)}} \dots$$

$$\frac{y_1^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}; \frac{y_2^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_i^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_{m_i}^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_1^{(N)}}{\bar{y}^{(N)}}; \frac{y_2^{(N)}}{\bar{y}^{(N)}} \dots \frac{y_i^{(N)}}{\bar{y}^{(N)}} \dots$$

$$\frac{y_{m_N}^{(N)}}{\bar{y}^{(N)}} \dots$$

В результате такого объединения получены две объединенные серии наблюдений, которые возможно сравнивать друг с другом и проводить те же математические операции, что и при сравнении двух обычных серий наблюдений.

Если после обработки этих данных станет очевидным, что разница между X и Y переменными достоверна, то следует удостовериться, что этот результат относится к каждой N-ной группе наблюдений, а не только к единому вариационному ряду. Для этого необходимо установить, достоверна ли разница между любым отдельным вариационным рядом как X

$$\left( \frac{x_1^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}; \frac{x_2^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_i^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_{n_i}^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \right),$$

$$\text{так и Y переменной } \left( \frac{y_1^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}; \frac{y_2^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_i^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_{m_i}^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \right) \text{ с}$$

одной стороны и объединенными вариационными рядами X и Y переменных, с другой. Если разница между каждым отдельным вариационным рядом и объединенным вариационным рядом переменной как X, так и Y достоверна, то получается, что и

между любой соответствующей  $\frac{x_1^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}; \frac{x_2^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots$

$\frac{x_i^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_n^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}$  и  $\frac{y_1^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}; \frac{y_2^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_m^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}$  выборками разница достоверна. Можно предположить, что просто ранее она не «выявлялась» из-за малого объема данных.

С помощью данного методологического способа, задачу сравнения одной малой выборки ( $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ ) из ряда X, с другой малой выборкой ( $y_1, y_2, \dots, y_i, \dots, y_m$ ), превратили в задачу сравнения

малой выборки  $\frac{x_1^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}; \frac{x_2^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_i^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}} \dots \frac{x_n^{(i)}}{\bar{x}^{(i)}}$  и  $\frac{y_1^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}$ ;

$\frac{y_2^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_i^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}} \dots \frac{y_m^{(i)}}{\bar{y}^{(i)}}$  с объединенными выборками X и Y. Получается, что мы сменили решаемую задачу исследования. Если учесть, что понятие «малой выборки» выводится из решаемой задачи [2], то получается, что при иной задаче малая выборка, может быть вовсе и не малой. Следовательно, такое изменение задачи исследования может привести к достижению точности и достоверности.

Необходимо подчеркнуть, что даже если все отдельные серии, входящие в объединенный вариационный ряд (ряды), подчиняются закону нормального распределения чисел, естественно, после объединения, ввиду гетерогенности материала – они не будут ему подчиняться. Поэтому обработка таких данных возможна только с помощью методов непараметрической статистики, применение которого наиболее эффективно в случаях, когда распределение далеко от нормального [4,6].

Из-за гетерогенности изучаемого материала следует использовать критерии, применяющиеся для несвязанных совокупностей (выборок). В особенности те из них, которые могут выявлять различия в их среднем значении (центральной тенденции), а также в характере рассеяния вариантов (функции распределения). В нашем случае растет актуальность

методов оценки функции распределения, поскольку в био-медицинских исследованиях приходится иметь дело с воздействием различных доз фармакопрепаратов, а они в одном случае вызывают увеличение определенного параметра, а в другом – его снижение, ввиду чего исчезает различие между средними показателями контрольных и экспериментальных групп. В таких случаях необходимо регистрировать изменения характера распределения величин.

Суммируя результаты наших исследований можно заключить, что предложенный нами метод позволяет при дефиците фактических данных сделать определенные, хотя бы приблизительные выводы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В.В. Что под стеклом на ординаторском столе? Клин Мед 2003; 5:59-63.
2. Гаскаров Д.В., Шаповалов В.М. Малая выборка. М.: Статистика 1978: 248.
3. Тимонин А.К. О некоторых оценках репрезентативности исследованного материала Журн. Общ. биол. 1990; 4:556-561.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВмедА; 2002: 266.
5. Fletcher R.H., Fletcher S.W. Clinical Epidemiology: The Essentials Lippincott Williams & Wilkins; 4 ed. 2005: 288.
6. Glantz S.A. Primer of biostatistics. McGraw-Hill Inc; New York: 1994.
7. Lan S., Ioannidis J.P.A., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews Ann Intern Med 1997; 127:820-826.
8. Wellek S. A comment on so-called individual criteria of bioequivalence. J Biopharm Stat. 1997; 7(1):17-21.

## SUMMARY

### SMALL SAMPLE ASSESSMENT METHOD FOR A BIO-MEDICAL RESEARCH

Chichinadze<sup>1,2</sup> K., Chichinadze<sup>3</sup> N.

<sup>1</sup>I. Beritashvili Institute of Physiology; <sup>2</sup>I. Javakishvili Tbilisi State University; <sup>3</sup>A. Natishvili Institute of Experimental Morphology

A new method of small sample assessment is suggested. It is based on combining of different

variational series into a single one. Performing combination procedure, common biological laws and logical consideration should be taken into account. Assured right application, this method enables researcher to get some rough estimates of

the analyzed phenomenon even having very small amount of actual data.

**Key words:** biometrika, small sample, statistical analysis.

## РЕЗЮМЕ

### МЕТОД ОЦЕНКИ МАЛОЙ ВЫБОРКИ В БИО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Чичинадзе<sup>1,2</sup> К.Н., Чичинадзе<sup>3</sup> Н.К.

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. Бериташвили; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; <sup>3</sup>Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили

В статье предложен новый метод оценки выборок малого объема, смысл которого заключается в объединении различных вариационных рядов в единый вариационный ряд. При таком объединении должны учитываться общебиологические

закономерности и здравый смысл. При правильном применении данный метод позволяет при дефиците фактических данных сделать хотя бы приблизительные выводы.

---

### STUDY OF NON-OPIOID ANALGESIC TOLERANCE IN YOUNG AND ADULT RATS

Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.

*Department of Neurophysiology, Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Recent investigations have confirmed that commonly used analgesics, metamizol and lysine-acetylsalicylate (LASA) cause antinociception through activation of the neurons in the structures that are involved in opioid analgesia, particularly, the periaqueductal gray matter (PAG) or the nucleus raphe magnus (NRM) and adjacent structures of the rostral ventromedial medulla (RVM) [1]. On the one hand, non-opioid, non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) drugs act directly on the spinal cord nociceptive neurons and elicit their inhibition. On the other hand, when microinjected into the above noted areas these drugs activate pain control in a descending partway and induce inhibition of the spinal cord nociceptive neurons. It is interesting that their action can be blocked by a morphine antagonist, naloxone [2,4]. Repeated injections of metamizol and LASA

leads to progressive impairment of analgesia, i.e. to development of tolerance and cross-tolerance to morphine [6]. These findings enable to think that non-opioid analgesics may activate an endogenous opioid system.

It was demonstrated that systemic injections of metamizol and LASA induce inhibition of tail-flick (TF) and hot-plate (HP) responses and their repeated administration leads to the development of tolerance [7]. However, it has not been established whether these effects can be elicited by other NSAIDs. In this work we used other commonly applied analgesics – analgine, ketorolac, xefocam, which are the representatives of the three diverse groups of NSAIDs. In particular, analgine is a derivative of pirozolon, while ketorolac belongs to indoles and xefocam to

amoxicams. Therefore, we decided to examine and compare tolerance of young and adult rats to analgesic, ketorolac and xefocam.

**Material and methods.** The experiments were carried out on 20 experimental and 20 control rats 200-250g in body weight, and their age was 1-1.2 year and 18 experimental and 18 control rats 50-60g in body weight and their age was 1.5-2 month comprised young group. Guidelines of International Association for the Study of Pain regarding investigation of experimental pain conscious animal were followed throughout. Before experiments the rats were handled for 30 minutes during three days to make them familiar with both testing protocol and the experimental environment. Each experiment was carried out during five consecutive days (Monday-Friday). The two first experimental groups of rats (young and old ones  $n=8$  and  $n=6$  respectively) were i.p. injected with analgesic (metamizolum natrium, 250 mg/kg, "Sanitas" Ltd., Lithuania); the second two groups ( $n=6$  and  $n=6$ ) were i.p. injected with ketorolac (ketorolac tromethamine, 12mg/kg, "Zee drugs", India), and the third groups ( $n=6$  and  $n=6$ ) was i.p. injected with xefocam 1,2mg/kg (lornoxicam, "Nycomed", GmbH, Austria). The same volume of saline ("Galich pharm", Ltd., Ukraine) was injected i.p. to two control groups of rats  $n=10$  and  $n=8$  respectively. These drugs were chosen specially from different groups, as we wanted to examine how much they might be generalized to the effect of tolerance for other non-opioid drugs. Twenty minutes post injection the proximal part of the tail was stimulated by focusing light from the electric bulb 30v, 400w) through the optical lens, and the latency of TF was measured as an analogue signal by paper registration (Neuroscript EE208, Hellige, GmbH, Germany) and transferred into seconds. On the last day of the experiments morphine hydrochloride (5mg/kg, i.p. "Laboratoires Stella", France) was injected.

All data were presented as Mean $\pm$ S.E.M. Analysis of variance (ANOVA) subsequent to Tukey-Kramer multiple comparison tests were used for statistical evaluations. The statistical software utilized was InStat 3,05 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA, USA). Statistical significance was acknowledged if  $p<0,05$ .

**Results and their discussion.** Results of our experiments have shown that systemic injections of analgesic, ketorolac and xefocam to both age-groups

(young and adult) cause antinociception that is evidenced by (TF or HP) tests. On the first day of experiments the injections resulted in an increase in (TF or HP) latency compared to control injections with saline ( $p<0.001$ ). Latencies in control were similar in both adult and young rats ( $p<0.001$ ). On the first day of systemic injections antinociception was maximal for each drug in both age-groups  $p<0.001$  for analgesic (Fig.1) and xefocam (Fig.3) respectively, and  $p<0.01$  for ketorolac (Fig.2). However, even on the second day of injections antinociception was qualitatively different among young and adult rats. In young rats an antinociception index after injection of each drug was equal to that of control and at the end of experiment (on 5th day) animals rendered hyperalgesic. At the same time in the adult group antinociception decreased gradually, and only at the end of experiment (on 5th day) the antinociception index became equal to that of control. In contrast to young rats adult animals do not become hyperalgesic (Figs 1-3). This process is similar to the tolerance developed to morphine [5] and, therefore, we refer to it as to non-opioid, analgesic-, ketorolac-, and xefocam-tolerance, respectively. Thus, we may conclude that in young rats non-opioid tolerance is rapidly developing and at the end of experiment they become hyperalgesic. In adult rats the tolerance is developing slower than in young ones and the adult rats do not become hyperalgesic at the end of experiment. In our opinion, the diverse course of tolerance expression in two age-groups is due to the fact that the nervous system of young rats is in the process of development and the plastic changes occur in these animals more readily and rapidly.

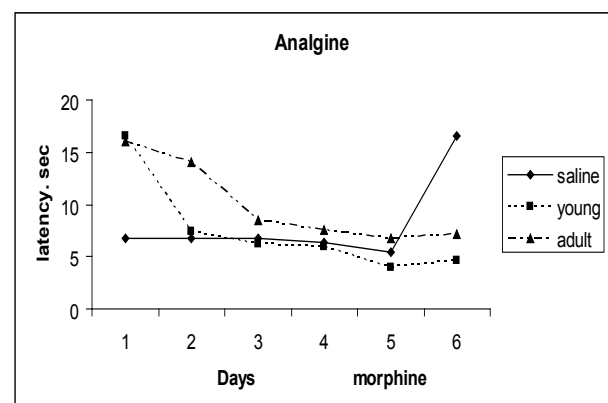


Fig.1. Latencies of the tail-flick reflex (sec) after administration of analgesic in adult and young rats for five consecutive days followed by morphine. In this and next figures significance levels: \*  $-p<0,05$ ; \*\*  $-p<0.01$ ; \*\*\*  $-p<0.001$

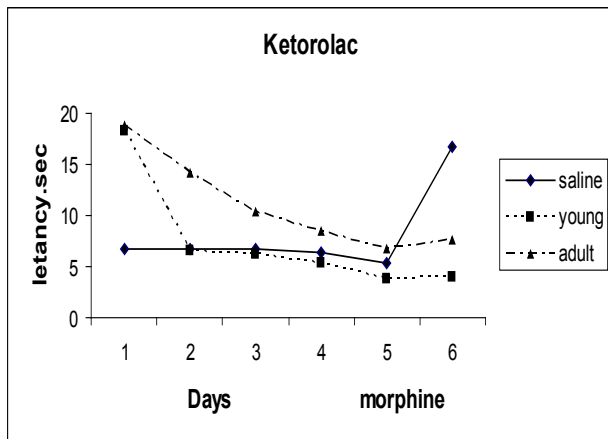


Fig. 2. Latencies of the tail-flick reflex (sec) after administration of ketorolac in adult and young rats for five consecutive days followed by morphine

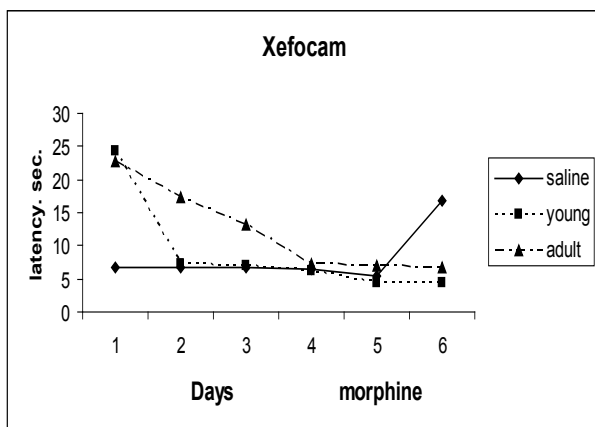


Fig. 3. Latencies of the tail-flick reflex (sec) after administration of xefocam in adult and young rats for five consecutive days followed by morphine

To test for a relationship between non-opioid and opioid tolerance experimental and control groups of both ages received morphine injections on the last experimental day. Only the saline-treated control animals responded with antinociception ( $p < 0.001$ ). The latencies of analgine-tolerant, ketorolac-tolerant and xefocam-tolerant rats of both ages were not significantly altered by morphine injections (Figs 1-3). Thus, a cross-tolerance to morphine was shown in both young and adult experimental groups.

The present study has revealed that injection of non-opioid analgesics (analgine, ketorolac and xefocam) induces antinociception in awake rats of young and adult groups. This is in line with results of earlier experiments, in which analgine (metamizol) or LASA

were given intravenously or microinjected into the (PAG) [4,7,13]. More importantly, that our studies indicate that the repeated administration of these non-opioid analgesics induces a decrease in antinociceptive effectiveness reminiscent of that induced by opiates [5,4]. Moreover, the present results paradoxically suggest that analgine, ketorolac and xefocam tolerance is related to the endogenous opioid system.

It should be emphasized here that in our experiments analgine, ketorolac and xefocam antinociceptive doses are equivalent to maximal daily doses for humans that may be very important for clinical practice. Thus, our results provide generality to previous evidence that antinociception induced by metamizol and NSAID (LASA) are associated with endogenous opioid antinociception and further show that an association between systemic NSAIDs and endogenous opioids may have undesirable clinical consequences for the development of tolerance to NSAIDs, together with the risk of a withdrawal syndrome [4,5].

It is noteworthy that systemic administration of diflunisal, another salicylic derivative, causes pharmacodynamic tolerance in rats, and that ibuprofen, another well-known NSAID, seems to induce tolerance in humans [15]. Our present and previous results provide a possible explanation for such findings by suggesting that NSAIDs interact with endogenous opioids at least at the PAG and thus trigger opioidergic mechanisms downstream along with the “descending pain-control system”, namely RVM and the spinal dorsal horn [4,6,13].

At least one mechanism has been proposed for the interaction of NSAIDs and opioids by blocking, as usual, the cyclooxygenases, and thereby making more arachidonic acid available to the 12-lipoxygenase pathway. This leads to an increase in potassium conductance, hyperpolarization of GABA-ergic neurons and a decrease in GABA release. The latter results in disinhibition of the target neurons in PAG and thus the descending antinociceptive mechanisms trigger [3,14].

Conclusions. This study has shown that systemic, intraperitoneal injections of analgine and ketorolac, a widely used non-opioid, NSAID analgesics, the equivalent to maximal analgesic doses for humans, induce antinociception in awake rats of both young

and adult groups, and when administered repeatedly, induce tolerance to analgine and ketorolac and cross-tolerance to morphine. The present and previous findings support the notion that the contribution of the CNS, particularly of the downstream pain-control structures, to the analgesic effects of NSAIDs involves endogenous opioidergic mechanisms. Repeated activation of these mechanisms leads to tolerance.

## REFERENCES

1. Carlsson K.H., Helmreich J., Jurna I. Activation of Inhibition from the periaqueductal gray matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain* 1986; N 27(3): 373-390.
2. Jones S.L. Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail flick reflex. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; N 318(1): 37-40.
3. Kishimoto K., Koyama S., Akaike N. Synergistic  $\mu$ -opioid and 5-HT presynaptic inhibition of GABA release in rat periaqueductal gray. *Neuropharmacol.* 2001; N 41(5): 529-538.
4. Pernia-andrade A.J., Tortorici V., Venegas H. Induction of opioid tolerance by Lisine-acetylsalicylate in rats. *Pain* 2004; N 111(1/2): 191-200.
5. Tortorici V., Nogueira L., Aponte Y., Venegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain.* 2004; N 112(1/2): 113-120.
6. Tortorici V., Nogueira L., Salas R., Venegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain.* 2003; 102 (1/2): 9-16.
7. Tortorici V., Venegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) micro-injections into the periaqueductal gray of rats. *Eur. J. Neurosci.* 2000; N 12(11): 4074-4080.
8. Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E. Tolerance induction by non-opioid analgesics in rats. *Proc Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A.* 2005; N 31(6): 903-909.
9. Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Study of analgine (metamizol) antinociceptive action in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.* 2005; N 171(3): 530-532.
10. Tsiklauri N., Kiteishvili D., Tsagareli M.G. Examination of ketorolac antinociception in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.* 2005; N 172(3): 534-536.
11. Venegas H., Schaible H-G. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 2001; vol.64: 327-363.

12. Vanegas H., Tortorici V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2002; N 22(5-6): 655-661.

13. Vaughan C.W., Ingram S.L., Connor M.A., Christie M.J. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature.* 1997; vol.390: 611-614.

14. Walker J.S. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; N 22(8): 855-860.

## SUMMARY

### STUDY OF NON-OPIOID ANALGESICS TOLERANCE IN YOUNG AND ADULT RATS

**Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.**

*Department of Neurophysiology, Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

It was demonstrated that systemic injections of metamizol and lysine-acetylsalicylate (LASA) induce inhibition of tail-flick reflex and hot-plate responses and their repeated administration leads to the development of tolerance. However, it has not been established whether these effects can be elicited by other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In this study the authors used other commonly applied analgesics – analgine, ketorolac, xefocam, which are the representatives of the three diverse groups of NSAIDs. In particular, analgine is a derivative of pirozolon, while ketorolac belongs to indoles and xefocam to amoxicams.

The authors decided to examine and compare tolerance to analgine, ketorolac and xefocam in groups of young and adult rats.

The experiments were carried out on experimental and control rats with saline by the model of tail-flick reflex to the stimulation of focusing light. Latency increase of this reflex indicates the degree of antinociception.

The present study has revealed that systemic, intraperitoneal injections of NSAIDs (analgine, ketorolac and xefocam), the equivalent to maximal analgesic doses for humans, induces antinociception in awake rats of young and adult ages and when administered repeatedly, induce tolerance to these drugs and cross-tolerance to morphine.. This is in line with results of

earlier experiments, in which metamizol or LASA were given intravenously or microinjected into the periaqueductal gray matter. More importantly, the study indicate that the repeated administration of these non-opioid analgesics induces a decrease in antinociceptive effectiveness reminiscent of that induced by opiates. Moreover, the present results paradoxically suggest that analgine, ketorolac and xefocam tolerance is related to the endogenous opioid system.

Taken together the present and previous findings the authors support the notion that the contribution of the CNS, particularly of the downstream pain-control system, to the tolerance effects of NSAIDs involve endogenous opioidergic mechanisms.

**Key words:** analgine, ketorolac, xefocam, morphine cross-tolerance, non-opioid tolerance, non-steroidal anti-inflammatory drugs, endogenous opioidergic mechanisms, tail-flick reflex, antinociception.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ НЕОПИОИДНОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У МОЛОДЫХ И ЗРЕЛЫХ КРЫС

Циклаური Н.Г., Гурцкая Г.П., Цагарели М.Г.

*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

В недавних работах обнаружено, что неопиоидные анальгетики вызывают антиноцицепцию, которая ограничена развитием толерантности. Целью данного исследования явилось изучение эффектов толерантности неопиоидных анальгетиков, анальгина, кеторолака и ксефокама при их системном введении у двух групп, молодых и зрелых крыс, в клинически эквивалентных дозах для пациентов.

Работа проведена на экспериментальных и контрольных группах крыс в модельных опытах рефлекса поднятия хвоста при стимуляции фокусированным светом. Регистрировалась латентность рефлекса как показатель ноцицепции.

Данное исследование неопиоидных анальгетических эффектов на латентность рефлекса

поднятия хвоста у крыс показало, что интраперитонеальная инъекция нестероидных противовоспалительных препаратов анальгина (250 мг/кг), кеторолака (12 мг/кг) и ксефокама (1,2 мг/кг) вызывала достоверную антиноцицепцию по сравнению с контрольной группой с физиологическим раствором. Повторное введение этих лекарств в течение последующих четырёх дней выявило толерантность к этим препаратам, и кросс-толерантность к морфину. У группы молодых крыс отмечалось более быстрое развитие толерантности и гипералгезия по сравнению с группой зрелых крыс.

Представленные данные согласуются с гипотезой о тесной связи между неопиоидной толерантностью и эндогенной опиатной системой.



## ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОЦИТОКИНОВ В СЕРДЦЕ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА И ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА

Айвазян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци*

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования выявили связь между различными стрессовыми факторами повышенной интенсивности и патологическими структурно-функциональными изменениями сердца, запускаемыми провоспалительными цитокинами, в том числе интерлейкинами -1, -2, -6 [7,10]. В последние годы все большее внимание уделяется разработке экспериментальной модели сердечной недостаточности, связанной с повышением тканевого уровня данных интерлейкинов [6,11]. Вместе с тем представляет интерес поиск средств экспериментальной терапии повреждений сердца иммуномодуляторами [12,14]. К числу последних можно отнести дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП), обладающий стресс-протективными свойствами, выражающимися в коррекции корково-подкорковых взаимоотношений, функций оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышении уровня стресслимитирующих нейромедиаторов и реализации функций многих нейрогормонов [3,4].

Влияние ДСИП на сердце недостаточно изучено. Имеются единичные данные об антиаритмическом действии ДСИП в условиях острого эмоционального стресса [5], об увеличении выживаемости экспериментальных животных в условиях интенсивного стресса вследствие регуляции артериального давления и сердечного ритма [15]. Однако тонкие молекулярные механизмы воздействия ДСИП на сердце до сих пор не изучены.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния дельта-сон индуцирующего пептида на содержание интерлейкинов в миокардиальной ткани мышечей, а также изучение изменения уровня интерлейкинов в условиях шумового стресса.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 50 мышцах массой 30-40 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы. Животные

I группы подвергались воздействию шума 91 дБА однократно в течение 2-х часов (острый акустический стресс), животным второй группы внутрибрюшинно вводили ДСИП в дозе 12мкг/100г массы тела. Интактные животные составили контрольную группу. Животных декапитировали под легким эфирным наркозом.

Содержание интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 определялось с использованием методов иммуноферментного анализа в супернатанте, приготовленном из гомогенизированной ткани сердца. При постановке реакций, ткань предварительно подвергалась кислотной реакции в 1М  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (по 2 мл на пробу) в течение 15-и минут на холоде ( $4^\circ\text{C}$ ) с последующей гомогенизацией пробы и центрифугированием гомогенатов.

Определение цитокинов осуществляли при помощи соответствующих кит-наборов фирмы DRG-international (США - Германия) на автоматическом спектрофотометре STAT -Fax 303 plus (США) в диапазоне спектра поглощения 420-450 нм. Содержание иммуноцитоклинов выражалось в пг/мг ткани.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением программы SPSS.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований показали, что содержание ИЛ-6 в миокардиальной ткани интактных животных значительно больше по сравнению с ИЛ-1 и ИЛ-2.

При введении ДСИП интактным животным не отмечалось отклонений от контрольного уровня в содержании ИЛ-1 и ИЛ-2, однако при этом почти на 40% повышается уровень ИЛ-6. Известно, что ИЛ-1 увеличивает производство Т-лимфоцитами ИЛ-2 и ИЛ-6. ИЛ-6 конечный продукт сигнального каскада цитокинов [16]. Его синтез индуцируют ИЛ-1, ИЛ-2, фактор некроза опухоли [8].

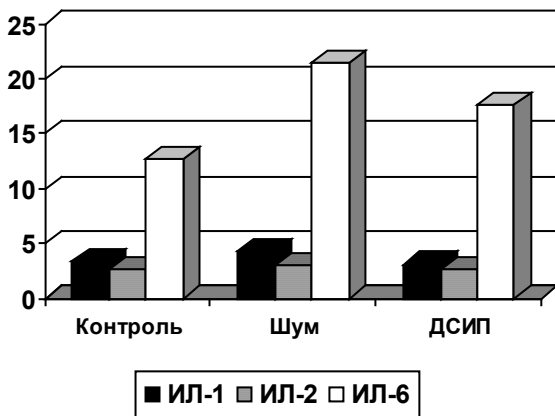


Диаграмма 1. Содержание иммуноцитокринов в сердце мышей в условиях воздействия шума (2 часа) и при введении ДСИП

Сопоставление результатов собственных исследований с данными литературы позволяет предположить, что помимо классической цепи ИЛ-1-ИЛ-2-ИЛ-6 существует альтернативный механизм синтеза и (или) активации ИЛ-6, в том числе и в сердце [9]. По-видимому, происходит стрессреализуемое целенаправленное стимулирование синтеза ИЛ-6. В условиях 2-х часового воздействия шума уровень ИЛ-1 в сердце возрастает до уровня 130% по сравнению с контролем, сдвиги в содержании ИЛ-2 недостоверны, а уровень ИЛ-6 повышается на 69%.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных изменениях в содержании ИЛ-6 как в условиях стресса, так и при введении ДСИП, что, по-видимому, является результатом направленной активации данного медиаторного звена иммунной системы.

Изучение уровня интерлейкинов в гипофизе выявило отсутствие ИЛ-1 и ИЛ-2 в гипофизе во всех изученных группах (контроль, воздействие шума, введение ДСИП интактным животным). При этом содержание ИЛ-6 в гипофизе достаточно высоко в контрольной группе и претерпевает значительные изменения в зависимости от условий эксперимента. В частности, отмечается почти трехкратный рост содержания ИЛ-6 в гипофизе при введении ДСИП интактным животным, что, по-видимому, является результатом усиления синтеза ИЛ-6 репрезентативными нейрональными клетками различных отделов головного мозга под воздействием ДСИП. Рост содержания ИЛ-6 отмечаемый в условиях воздействия шума, хотя и в значительно

меньшей степени, также является свидетельством направленной активации медиаторного звена иммунной системы, в частности, усиления выработки данного иммуноцитокрина [1].

В отношении содержания ИЛ-1 в гипоталамусе, следует отметить, что у контрольных животных ИЛ-1 не удалось определить. У стрессированных животных он обнаруживается в следовых количествах. Интересным представляется обнаружение высокого уровня ИЛ-1 в гипоталамусе мышей при введении ДСИП. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными о том, что в мозге здоровых животных в норме многие цитокины не определяются, однако индуцируются в ответ на повреждение и инфекции [13]. В динамике сдвигов содержания ИЛ-6 в гипоталамусе отмечается несколько иная картина – снижение ИЛ-6 более чем на 30% в условиях стресса. Интересен факт отсутствия влияния ДСИП на содержание ИЛ-6 в гипоталамусе интактных животных, что может быть расценено как отсутствие влияния экзогенного ДСИП на гипоталамус в норме.

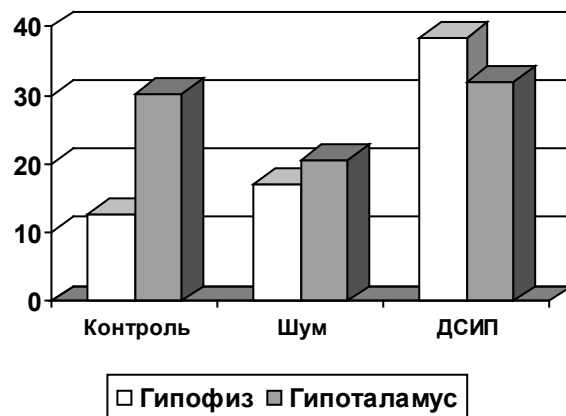


Диаграмма 2. Содержание интерлейкина – 6 в гипоталамусе и гипофизе мышей в условиях воздействия шума (2 часа) и при введении ДСИП

Сопоставление полученных результатов с данными о состоянии процессов перекисного окисления липидов в сердце в условиях воздействия шума показало, что имеется корреляция сдвигов, индуцированных ПОЛ,  $\alpha$ -токоферола, активности супероксиддисмутазы и ИЛ-6 в сердце [2].

Таким образом, нами установлено избирательное возрастание уровня ИЛ-6 в гипофизе и сердце при введении ДСИП интактным мышам, свиде-

тельствующее об избирательном иммуномодулирующем действии ДСИП. Возможно, подобное действие данного пептида связано с активацией иммунохимических и функциональных связей между гипофизом и сердцем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян Л.М. Особенности действия дельта-сон индуцирующего пептида в норме и в условиях акустического стресса. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Ереван: 2003; 132.
2. Мелконян М.М. Перекисное окисление липидов и применение антиоксидантов при акустическом стрессе. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Ереван: 1988; 381.
3. Менджерицкий Д.М., Ускова Н.И., Чаран И.А. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на систему ГАМК в мозгу крыс при гипокинезии. Нейрохимия 1989; 7 (2): 312-313.
4. Салиева Р.М., Яновский К., Ратсак Р., Трофимова Я.И., Оеме П., Судаков К.В., Юматов Е.А. Пептид, вызывающий дельта-сон, как фактор, повышающий содержание вещества П в гипоталамусе и устойчивость крыс к эмоциональному стрессу. Журн. высш. нерв. деятельности 1991; 41 (3): 558-563.
5. Ульянинский Л.С., Иванов В.Т., Михалева И.И., Судаков К.В. Пептид дельта-сна как модулятор сердечной деятельности: теоретические рекомендации для практики. Журн. космич. биол. и авиакосм. Медицина 1990; 3: 23-28.
6. Briest W., Elsner C., Hemker J. et al. Norepinephrine-induced expression of cytokines in isolated biventricular working rat hearts. Mol Cell Biochem. 2003; 245 (1,2): 69-76.
7. Gesi M., Lenzi P., Fornai F. et al. Effects of loud noise exposure on mouse myocardium: a comparison with the rat. Microsc. Res. Tech. 2002; 59 (2): 131-135.
8. Jirik F., Podor T., Hirano T., Kishimoto T., Loskutoff D., Carson D., Lotz M., Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J. Immunology. 1989; 142 (1): 0144-0147.
9. Knuefermann P., Vallejo J., Mann D.L. The role of innate immune responses in the heart in health and disease. Trends Cardiovasc. Med. 2004; 14 (1): 1-7.
10. Mann D.L. Stress activated cytokines and the heart. Cytokine Growth Factor Rev. 1996; 7 (4): 341-354.
11. Mann D.L. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. Annu Rev Physiol. 2003; 65; 81-101.
12. Pimenova T.I. Hemodynamics as affected by delta-sleep-inducing peptide. Patol Fiziol Eksp Ter. 1991; 6: 16-18.
13. Rothwell Hopkins S.J. Cytokines and nervous system II: Actions and mechanisms of action. Neurosciences 1995; 18: 130-136.
14. Sazontova T.G., Golantsova N.E., Kolmykova S.N. et al. Effect of delta sleep-inducing peptide on the status of the calcium transport system of the sarcoplasmic reticulum and activity of antioxidant defense enzymes in the myocardium. Biull. Eksp. Biol. Med. 1996; 121 (3): 248-251.
15. Sudakov K.V., Coghlan J.P., Kotov A.V., Salieva R.M., Polyntsev Yu. V., Koplík E.V. Delta-sleep-inducing peptide sequels in the mechanisms of resistance to emotional stress. Annals NY Acad. Sci. 1995; 771 (1): 240-251.
16. Willenberg H.S., Path G., Vogeli T.A., Scherbaum W.A., Bornstein S.R. Role of interleukin-6 in stress response in normal and tumorous adrenal cells and during chronic inflammation. Ann NY Acad Sci. 2002; 966: 304-314.

## SUMMARY

### SHIFT IN THE CONTENT OF IMMUNE CYTOKINES IN HEART OF MICE UNDER ACOUSTIC STRESS CONDITIONS AND DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE APPLICATION

**Ayvazyan L., Zakaryan G., Melkonyan M.**

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi*

Quantitative shifts in the content of interleukine-1, -2 and -6 of the myocardium of mice under the conditions of acoustic stress and delta-sleep inducing peptide action are studied.

It has been shown that injection of delta-sleep inducing peptide has no effect on the level of interleukine-1 and -2 in the myocardial tissue, whereas the quantity of interleukine-6 increased. The level of interleukine-1- and -6 in the myocardium were increased and no significant changes were observed in the level of interleukine-2 under the noise action.

Interleukine-1- and -2 were not detected in the hypophysis of experimental animals of all groups (intact, under acoustic stress, under delta-sleep inducing peptide application).

The level of interleukine-6 in the hypothalamus decreased under conditions of acoustic stress, whereas

administration of delta-sleep inducing peptide has no effect on its level. The obtained data are considered in the context of immune modulating properties of delta-sleep inducing peptide.

**Key words:** interleukines-1, -2, -6, heart, delta-sleep inducing peptide, acoustic stress.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОЦИТОКИНОВ В СЕРДЦЕ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА И ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА

Айвазян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци*

Изучены количественные сдвиги в содержании интерлейкинов-1, -2, -6 в миокарде мышей, подвергшихся воздействию акустического стресса и дельта-сон индуцирующего пептида. Показано, что инъекция данного пептида не влияет на содержание интерлейкинов-1, -2, но повышает уровень интерлейкина-6 в миокардиальной ткани. В тоже время, под воздействием шума уровень интерлейкинов-1 и -6 в миокарде был повышен, без существенных сдвигов интерлейкина-2.

Интерлейкины-1 и -2 не были обнаружены в гипо-

физе экспериментальных животных (интактные, под воздействием акустического стресса, на фоне инъекции дельта-сон индуцирующего пептида).

Было отмечено снижение интерлейкина-6 в гипоталамусе под воздействием шума, без существенного сдвига при применении дельта-сон индуцирующего пептида.

Полученные данные обсуждены в контексте иммуномодулирующих свойств дельта-сон индуцирующего пептида.

## ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВИТАМИНОСОДЕРЖАЩИХ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Бакуридзе А.Дж., Маглакелидзе Г.М., Курдиани Н.Г.,  
Цагареишвили Н. Т., Берашвили Д.Т

*Тбилисский государственный медицинский университет*

В настоящее время при различных заболеваниях широко используются аскорбиновая кислота и цианокобаламин, однако между ними существует фармацевтическая несовместимость [5].

Поскольку при ряде патологических состояний требуется их одновременное применение, сочетание аскорбиновой кислоты и цианокобаламина в одной лекарственной форме является актуальной проблемой научной и практической фармации. Разрешить проблему несовместимости указанных средств возможно путем создания двухслойных суппозиторий.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась разработка двухслойных

суппозиторий, содержащих несовместимые витамины - аскорбиновую кислоту и цианокобаламин.

**Материал и методы.** Одной из важных задач при разработке суппозиторий является определение биологической доступности лекарственных веществ из разных основ для свечей методом *in vitro* и выбор основы, обеспечивающей наилучшую резорбцию препарата. [1]. При разработке состава суппозиторий, содержащих аскорбиновую кислоту и цианокобаламин, нами были выбраны гидрофильные и липофильные основы и эмульгаторы, широко применяемые в производстве мягких лекарственных форм (таблица 1) [6,8].

Таблица 1. Состав основ для суппозиторий, используемых для приготовления суппозиторий с аскорбиновой кислотой и цианокобаламином

№ основы состав	Глицерин	Вода	Витсол 15	Витсол	Желатин	Масло какао	ПЭО-400	ПЭГ-1500	ПЭГ-4000	ПВП	Парафин	Твердый жир	Т-2	Твин-80	Эмульгатор №1
1		3,0				7,0					5,0	15,0			
2		3,0				6,4					3,6	17,0			
3		3,0	26,0												1,0
4		3,0	26,0										1,0		
5		3,0		26,0										1,0	
6	24,0	1,0			5,0										
7	20,5	1,0			3,5					5,0					
8							3,0	27,0							
9								8,0	22,0						
10							1,5	28,5							

Цианокобаламин вводили в гидрофильную основу свечей в количестве 500 мкг, а аскорбиновую кислоту - в липофильную массу, в количестве 0,1 г.

Суппозитории изготавливали методом выливания: вначале - первый слой суппозиторий (гидрофиль-

ная основа, содержащая цианкобаламин), а затем второй - содержащий аскорбиновую кислоту. В суппозиторные формы заливали массу, содержащую цианокобаламин, а затем с помощью шприца в частично заполненную форму вводили суппозиторную основу, содержащую аскорбиновую кислоту.

Качество полученных суппозиторий определяли с учетом следующих физических показателей: внешний вид, плотность, время растворения, высыхаемость при хранении без упаковки при температуре 20° С и относительной влажности 45%.

Стандартизацию полученных суппозиторий осуществляли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI (ГФ) с учетом нижеприведенных параметров: средняя масса, температура плавления, температура затвердевания, время полной деформации суппозиторий, и т.д.

Фармацевтическую доступность *in vitro* определяли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в модельную среду - дистиллированную воду, что обусловлено физико-химическими свойствами действующих веществ [9,10].

**Результаты и их обсуждение.** Для суппозиторий, изготовленных на гидрофильных основах №6,7,8,9,10, определяли время растворения. Предлагаемые нами суппозитории растворялись в пределах временных норм, допустимых ГФ XI. Определяли также время полной деформации для суппозиторий, изготовленных на липофильных основах за №1,2,3,4,5 (таблица 1). Время растворения составило от 10 до 15 минут, и соответствовало требованиям, предъявляемым по изготовлению суппозиторий ГФ XI [5]. В результате полученных данных для дальнейшего исследования нами отобраны образцы № 3,5,8,10.

С целью выбора оптимальной суппозиторной основы для аскорбиновой кислоты и цианкобаламина изучали их фармацевтическую доступность *in vitro* методами, для составов суппозиторных основ №3,5,8,10 (таблица 2).

Таблица 2. Динамика высвобождения аскорбиновой кислоты и цианкобаламина из основ для суппозиторий в опытах *in vitro* методом диализа (n=5)

Состав основы	Содержание аскорбиновой кислоты (г) и цианкобаламина (мкг) в диализате							
	15 мин.		30 мин.		45 мин.		60 мин.	
	Аскорбиновая кислота	Цианкобаламин	Аскорбиновая кис	Цианкобаламин	Аскорбиновая кис	Цианкобаламин	Аскорбиновая кис	Цианкобаламин
3	0,018		0,038		0,063		0,091	
5	0,016		0,032		0,055		0,081	
8		63,1		143,4		333,2		460,0
10		47,6		111,0		285,5		412,4

Данные таблицы 2 указывают, что наиболее полное и быстрое высвобождение аскорбиновой кислоты наблюдается из суппозиторной композиции №3, а цианкобаламина - из суппозиторной композиции №8. При этом высвобождение происходит со следующей последовательностью: цианкобаламин, а затем аскорбиновая кислота.

Таким образом, разработаны оптимальный состав и технология двухслойных суппозиторий с аскорбиновой кислотой и цианкобаламином, удовлетворяющие требованиям ГФ XI [2,4]. Нами достигнуто последовательное высвобождение действующих веществ из двухслойных суппозиторий, что обеспечит их эффективное фармакологическое действие в сочетании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алюшин М.Т. Роль новых вспомогательных веществ в совершенствовании технологии мягких лекарственных форм. Фармация 1980; 29(1): 51-52.
2. Государственная фармакопея XI. Общие методы анализа. М.: Медицина; 1987: Вып.1: 151.
3. Козлова Н.Г., Драник Л.И. и др. Исследования в области создания суппозиторных основ и новой номенклатуры суппозиторий различной направленности действия.- Фармаком: 1994; 2(3): 15-21.
4. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. Работы ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных веществ и суппозиторий. Фармаком: 1999; 3: 61-65.

5. Машковский М Д Лекарственные средства: 14-е изд. М.: «Новая волна» 2000.
6. Перцев И.М., Гунько В.Г. Приготовление суппозиторий методом выливания. Метод. рекомендации. Х. ХГФИ: 1989.16 с.
7. Перцев И.М., Шевченко. Практикум в аптечной технологии лекарств. М.: Прапор; 1995:303 с.
8. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошевой Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: ректальные препараты. Тб.: Мецниереба; 1987: 226.

## SUMMARY

### TECHNOLOGY OF VITAMINS CONTAINING DOUBLE LAYER SUPPOSITORIES

**Bakuridze A., Maglakelidze G., Kurdiani N., Tzagareishvili N., Berashvili D.**

*Tbilisi State Medical University*

At present ascorbic acid and cyanocobalamin are widely used in medical practice. Often they are administered simultaneously; chemically they are incompatible, as ascorbic acid (redox compound) inactivates cyanocobalamin. The combination of ascorbic acid and cyanocobalamin is the problem of pharmacy. To solve the problem double-layer suppositories containing two incompatible vitamins: ascorbic acid and cyanocobalamin were developed.

Pharmaceutical bioavailability of ascorbic acid and cyanocobalamin has been studied using in-vitro methods to develop optimal base for suppositories. As a result of investigations optimal composition and technology of the double-layer suppositories containing ascorbic acid and cyanocobalamin which met requirements has been developed. Sequential release of active compounds and as a result - sequential pharmacologic action is achieved.

**Key words:** Pharmaceutical bioavailability, ascorbic acid, cyanocobalamin, double-layer suppositories.

## РЕЗЮМЕ

### ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВИТАМИНОСОДЕРЖАЩИХ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

**Бакуридзе А.Дж., Маглакелидзе Г.М., Курдиани Н.Г., Цагарейшвили Н.Т., Берашвили Д.Т.**

*Тбилисский государственный медицинский университет*

При различных заболеваниях широко используются аскорбиновая кислота и цианокобаламин, которые несовместимы, ввиду того, что аскорбиновая кислота (окисляюще-восстанавливающее вещество) способствует инактивации цианокобаламина.

Однако, в большинстве случаев их назначают одновременно. В связи с этим сочетание аскорбиновой кислоты и цианокобаламина в одной лекарственной форме является актуальной проблемой научной и практической фармации. Эту задачу представляется возможным решить путем создания двухслойных суппозиторий, содержащих несовместимые витамины: аскорбиновую кислоту и цианокобаламин.

С целью выбора оптимальной суппозиторной основы для аскорбиновой кислоты и цианокобаламина нами изучена фармацевтическая доступность *in vitro* методами для составов суппозиторных основ.

Таким образом, разработаны оптимальный состав и технология двухслойных суппозиторий с аскорбиновой кислотой и цианокобаламином, удовлетворяющие требованиям ГФ XI. Нами достигнуто последовательное высвобождение действующих веществ из двухслойных суппозиторий, что обеспечит их эффективное фармакологическое действие в сочетании.

## РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРОШКА ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА

Бакуридзе Л.А., Андреу\* В., Бакуридзе А.Дж., Берашвили Д.Т., Муртазашвили Т.Ж.

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
\*Марсельский средиземноморский университет*

Гентамицина сульфат широко используется при лечении острых инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, особенно при инфекциях индуцированных *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат, обычно, вводят внутривенно или внутримышечно терапевтически в максимально безопасных дозах. Тем не менее, при лечении, особенно длительном, инфекционных заболеваний антибиотиками группы аминогликозидов наблюдаются нефро- и ототоксический эффекты, а также другие побочные действия [1,2].

Особенно остро стоит проблема лечения инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом и бронхоэктазией [3,4]. Фармакокинетические исследования внутримышечно или внутривенно введенного гентамицина сульфата, показали, что аминогликозиды в легких накапливаются в малых концентрациях, поэтому при системном введении гентамицина в максимально допустимых безопасных дозах в тканях легких не создается даже минимальной ингибирующей концентрации [5,6].

Исходя из вышеизложенного, разработка препарата целенаправленного действия - ингаляционного порошка гентамицина сульфата является актуальной проблемой современной фармацевтической

науки, т.к. целенаправленная доставка гентамицина непосредственно в легкие достаточно в высокой концентрации решит проблему системного токсического действия ввиду того, что системная абсорбция аминогликозидов из легких является несущественной [7].

Целью нашего исследования явилась разработка технологии ингаляционного порошка гентамицина сульфата и определение его композиций с наилучшим фракционными составом и характером перераспределения в легких.

**Материал и методы.** При разработке композиции были использованы: распылительная сушилка Buchi 191 mini spray drier (температура при входе 160°С, при выходе 85-95°С, скорость потока 5 мл/мин) и Andersen Cascade Impactor (ACI) – in vitro модель системы дыхания; Malver Mastersizer S-Laser Diffraction Granulometry- для определения гранулометрического состава порошков; Handi Haler – для доставки сухих ингаляционных порошков в модельное легкое.

**Результаты и их обсуждение.** На начальном этапе исследования изучали гранулометрический состав самой субстанции - гентамицина сульфата. Анализы проведены на лазерно-дифракционном аппарате, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты изучения гранулометрического состава порошка гентамицина сульфата

Наименование	Размер частиц, мкм		
	D(v,0,1)	D(v,0,5)	D(v,0,9)
гентамицина сульфат	3,59	18,33	43,05

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение субстанции гентамицина сульфата непосредственно для ингаляции нецелесообразно, т.к. субстанция, в основном, состоит из крупнодисперсных частиц, которые при вдыхании осаждаются в верхних дыхательных путях, не достигнув места назначения, вызывая кашель и неприятные ощущения [8,9].

Для создания ингаляционной композиции с фракционным составом, обеспечивающим попадание частиц в нижние дыхательные пути, используются различные вспомогательные вещества и технологические приемы. С этой целью нами были разработаны 6 вариантов композиций. Составы композиций представлены в таблице 2.



Таблица 2. Составы исследуемых композиций гентамицина сульфата

Наименование	Гентамицина сульфат, %/мг	Холат натрия, %/мг	Гидроксипропил-метилцеллюлоза, %/мг	Дистиллированная вода, мл
I композиция	99,45%-3975,0	0,5%-20,0	0,05%-2,0	2000,0
II “----”	98,9%-3956,0	1%-40,0	0,1%-4,0	2000,0
III “-----”	99,45%-9945,0	0,5%-50,0	0,05%-5,0	500,0
IV “-----”	98,9%-9890,0	1%-100,0	0,1%-10,0	500,0
V “-----”	99,45%-11934,0	0,5%-60,0	0,05%-6,0	200,0
VI “-----”	98,9%-11868,0	1,0%-120,0	0,1%-12,0	200,0

Растворы композиций, представленных в таблице 2, высушивали с использованием распылительной сушилки. Затем исследовали размеры частиц ком-

позиций, сформировавшихся при сушке. Результаты анализов, полученных при использовании лазерного гранулометра, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты определения размеров частиц сухих ингаляционных композиций гентамицина сульфата

Наименование	Выход	Влажность, %	Размер частиц, D (v,0,5) мкм
I композиция	2,38	4,93	2,27
II “----”	2,16	5,03	2,41
III “-----”	6,14	4,01	4,26
IV “-----”	6,31	3,96	3,39
V “-----”	7,32	5,01	5,71
VI “-----”	7,95	4,01	5,6

Исходя из результатов, приведенных в таблице 3, несмотря на более низкий выход, наиболее мелкодисперсными частицами представлены композиции за номером 1 и 2. Для определения поведения этих частиц при вдыхании и характера их перераспределения в системе дыхатель-

ных путей выбранные композиции изучались на Andersen Cascade Impactor (ACI) – in vitro модели системы дыхания. В качестве ингаляционного устройства для доставки порошков в легкие использовался Handi Haler. Результаты представлены на рисунке.

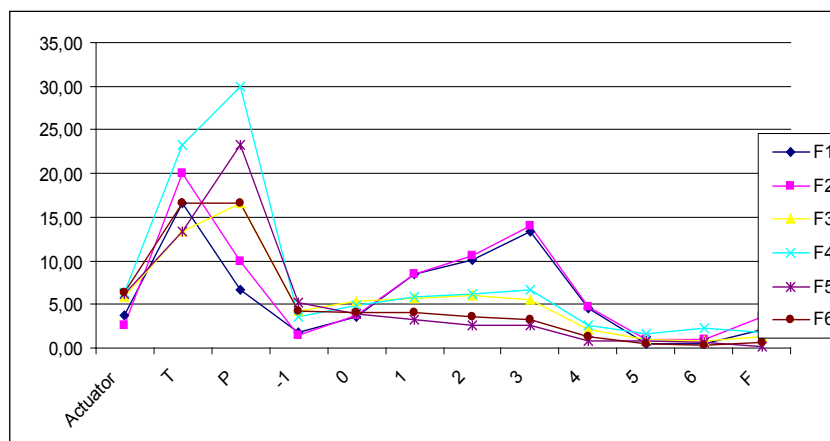


Рис. Перераспределение ингаляционных частиц композиций на in vitro модели системы дыхания (ACI)

Полученные данные свидетельствуют о том, что наилучшие результаты, т.е. наибольшее количество частиц оседающих в нижних отделах дыхательных путей, достигается при использовании композиции 2.

В результате проведенных исследований разработана технологическая схема получения ингаляционного порошка - гентамицина сульфата для Handi Haler и определена его композиция с наилучшим фракционным составом и характером перераспределения в легких.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chan G.L.C. Alternative dosing strategy for aminoglycosides: impact on efficacy, nephrotoxicity, and ototoxicity. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1989; 23:788-793.
2. Bazclay M.L., Bagg E.T., Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse Drug Reaction, Toxicol. Rev.* 1994; 13:207-234.
3. Truchsis M., Swartz M.N. Bronchiectasis: a current view *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 1991; 11: 170-205.
4. Kulczycki L.L., Murphy T.M., Bellanti T.A. Pseudomonas colonization in cystic fibrosis: a study of 160 patients. *T.A.M.A.* 1978; 240:30-34.
5. Zelinka M.A., Wolfson M.R., A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156(5):401-4.
6. Smith Dan T., Gombone, Linde M. Liquid dose pulmonary instillation of gentamicin pulmospheres formulation; tissue distribution and pharmacokinetics in rabbits. *Pharmaceutical Research* 2001; 18 (11): 1556-1561.
7. Crowther R., Labizis N. Dry powder versus Intravenous and nebulized. Gentamicin in Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *American Journal of Resp. and Critical care Medicine.* 1999; 160: 1711-1716.
8. Gezziti T.R., Lee P.S., Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J. Appl. Physiology.* 1979; 47:867-873.
9. Hinds W.C. Respiratory reposition. In: Hinds W.C. editor. *Aerosol technology-Properties, behavior, and measurement of airborne particles*, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons. 1999; 233-259.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF INHALATION POWDER FORMULATION OF GENTAMICIN SULPHATE

**Bakuridze L., Andreu\* V., Bakuridze A., Berashvili D., Murtazashvili T.**

*Tbilisi State Medical University; \*University of the Mediterranean in Marseilles*

Aminoglycosides, including gentamicin, are considered among the most useful classes of antibiotics for treating *Pseudomonas aeruginosa* infections. The major drawback of aminoglycosides is the need for their relatively high-dose intravenous administration, which carries the potential for systemic toxicity. Granulometry analysis of gentamicin sulfate powder (substance) has shown, that generally it consists of large particles, and thus is not suitable for inhalation. Six different inhalation compositions containing gentamicin sulfate have been developed, one of which showed the best inhalation properties.

Technological chart and pilot Master formula for inhalation gentamicin sulfate composition delivered via Handi Haler have been developed.

**Key words:** pseudomonas aeruginosa infections, gentamicin sulfate powder, inhalation composition.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРОШКА ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА

**Бакуридзе Л.А., Андреу\* В., Бакуридзе А.Дж., Берашвили Д.Т., Муртазашвили Т.Ж.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; \*Марсельский средиземноморский университет*

Фармакокинетические исследования внутримышечно или внутривенно введенного гентамицина сульфата показали, что аминогликозиды плохо концентрируются в легких; при системном введе-

нии гентамицина в максимально допустимых безопасных дозах в тканях легких не создается даже минимальной ингибирующей концентрации.

Исходя из вышеизложенного, разработка препарата целенаправленного действия -ингаляционного порошка гентамицина сульфата является актуальной проблемой современной фармацевтической науки.

В результате изучения гранулометрического состава субстанции гентамицина сульфата установлено, что она, в основном, содержит крупнодисперсные частицы, в связи с чем их непосредственное ингаляционное введение нецелесообразно.

Разработаны 6 вариантов ингаляционных композиций гентамицина сульфата; изучено перераспределение частиц в легких. В результате установлено, что наилучшим фракционным составом и характером перераспределения в легких обладает композиция за номером 2.

В результате проведенных исследований разработана технологическая схема получения ингаляционного порошка - гентамицина сульфата для Handi Haler и определена его композиция с наилучшим фракционным составом и характером перераспределения в легких.

\* \* \*