

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 1 (202) Январь 2012

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 1 (202) 2012**

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

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

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

## 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-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,  
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогияшвили, Николай Гонгадзе,  
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,  
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии**

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

Website:

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

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.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(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**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial council**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 5<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 222-54-18  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **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

### **WEBSITE**

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

## 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 для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

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, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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, русском и грузинском 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. Корректур авторам не высылаются, 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 CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 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 in **tiff format**.

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. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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, Russian and Georgian (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 საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) 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.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

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. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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, რუსულ და ქართულ 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 გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Хачатрян А.С.</b> ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ К ПЕРВИЧНОМУ РАКУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ .....	7
<b>Хачатрян А.С.</b> ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ИНТРА- И ДООПЕРАЦИОННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	11
<b>Алиев Д.А., Исаев И.Г., Казиева Р.Р.</b> ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ .....	17
<b>Алекберов Д.Г., Потанин В.П.</b> ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	22
<b>Шелия Г.П., Чавчидзе А.Т.</b> ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ .....	28
<b>Алиев Р.С., Агаев Ф.Ф., Алиева Л.П.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕНТАЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ .....	32
<b>Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н., Джибладзе К.М.</b> КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА А (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) .....	36
<b>Гамбашидзе К.Г., Хорава П.А., Каландаришвили К.Г., Ласареишвили Б.Г., Джаиани Э.Г., Азаладзе А.Т., Тедиашвили М.И.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ E. COLI (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....	42
<b>Джалилова К.И., Алиева К.Я.</b> АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНОВОЙ ПОЛИТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ АЗЕРБАЙДЖАНА .....	48
<b>Лабахуа Т.Ш., Джанашия Т.К., Гедеванишвили Г.И., Джохадзе Л.Д., Ткемаладзе Т.Т., Абзианидзе Е.В.</b> ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯДЕР ШВА .....	54
<b>Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Гаччиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л.</b> АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS SPP. ....	60

**Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.**  
ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ВЫСОКОГОРНЫХ РАЙОНОВ  
АДЖАРСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ .....64

**Dashniani M., Burjanadze M., Naneishvili T., Kruashvili L. Sefhashvili M.**  
EFFECTS OF CHRONIC MEMANTINE TREATMENT  
ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE  
AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING .....68

НАУКА

**ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ  
К ПЕРВИЧНОМУ РАКУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ**

**Хачатрян А.С.**

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

Многочисленные исследования показали, что рак щитовидной железы встречается в 2-4 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Однако, такое соотношение отсутствует у детей и в пожилом возрасте [1,2,10]. Щитовидная железа (ЩЖ) способна синтезировать эстроген и реагировать на интракринный и паракринный эстроген. Указанный процесс активнее у женщин, чем у мужчин и может быть повышенным при опухолевых процессах [5]. Нет разницы между уровнем экспрессии эстрогенных рецепторов альфа у мужчин и женщин; существенное повышение уровней экспрессии происходит при стимуляции 17beta-эстрадиолом. Стимуляция способствует повышению частоты пролиферации доброкачественных и злокачественных тиреоидных клеток и повышению экспрессии циклин D1 протеина, что играет ключевую роль в переходе G(1)/S в клеточный цикл. 17beta-эстрадиол модулирует активацию митогенпротеинкиназы, активность которой регулируется преимущественно факторами роста злокачественных клеток щитовидной железы [7]. Прогностическое значение пола при раке щитовидной железы изучено недостаточно, мнения специалистов в оценке этого фактора значительно отличаются. Ряд исследователей полагает, что мужской пол больных с дифференцированными карциномами является неблагоприятным прогностическим фактором [8]. Pelizzo M. R. и соавт. [9] связывают это с тем, что у больных мужчин карцинома чаще обнаруживается уже на более поздних стадиях своего развития (T3, T4).

Большинство авторов пол больных раком щитовидной железы не считает риск-фактором. Результаты многих исследований показали, что прогноз у больных женского и мужского пола не отличается [6]. Этот критерий не учитывается также и в комплексных прогностических системах. Среди азиатских женщин рак щитовидной железы значительно чаще встречается у лиц более молодого возраста, чем у кавказских женщин

[4]. За 20-летний период наблюдений, средний показатель смертности оказался 1,5 раза выше у женщин (0,74 на 100.000), чем у мужчин (0,51 на 100.000) [3].

Целью исследования явился анализ частоты заболеваемости первичным раком щитовидной железы среди населения Республики Армения за период 1999-2011 г.г. с учетом пола.

**Материал и методы.** Изучались 529 случаев первичного рака щитовидной железы с 1999 по 2011 г.г. по материалам лечебно-профилактических учреждений (истории болезней, протоколы патогистологических исследований, амбулаторные карты, формы статистической отчетности). Заключительный диагноз устанавливался по результатам послеоперационного гистологического анализа. Рассчитывались среднегодовые показатели заболеваемости на 10000 населения.

Результаты исследований были подвергнуты математической обработке с использованием парного критерия Стьюдента и корреляционного анализа по Пирсону. Для статистической обработки данных применялся современный статистический универсальный пакет прикладных программ «SPSS-12 for Windows».

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным 78,83%±1,78 больных первичным раком щитовидной железы составляют женщины (n=417). Лица мужского пола составили 21,17%±1,78 (n=112). Частота встречаемости первичного рака щитовидной железы у женщин выше, составляет 0,19±0,03 (M=32), а у мужчин среднегодовой показатель равен 0,06±0,02 (M=9). Разница между показателями статистически достоверна (p<0,001). В таблице 1 показана возрастная структура годовой заболеваемости раком ЩЖ для мужчин и женщин за 1999-2011 г.г.

Таблица 1. Возрастные показатели заболеваемости раком щитовидной железы в Армении по данным 1999-2011 г.г. (на 10 000 населения) с учетом пола

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
15 – 19	4 (0,02±0,04)	2 (0,01±0,03)
20 – 24	4 (0,02±0,04)	14 (0,07±0,07)
25 – 29	5 (0,03±0,05)	26 (0,16±0,11)
30 – 34	9 (0,06±0,07)	30 (0,2±0,08)
35 – 39	6 (0,04±0,06)	25 (0,16±0,12)
40 – 44	12 (0,08±0,08)	53 (0,31±0,15)
45 – 49	9 (0,06±0,07)	49 (0,3±0,15)
50 – 54	17 (0,15±0,13)	57 (0,44±0,04)
55 – 59	10 (0,14±0,16)	42 (0,5±0,27)
60 – 64	11 (0,17±0,19)	39 (0,48±0,3)
65 – 69	10 (0,16±0,18)	34 (0,4±0,24)
70 – 74	10 (0,18±0,2)	28 (0,4±0,26)
75 – 79	5 (0,16±0,25)	15 (0,3±0,27)
80 лет и старше	-	3 (0,08±0,17)

Из таблицы явствует, что заболеваемость у лиц моложе 20 лет по двум наборам данных по полу существенно не различается. Во всех остальных

группах показатель заболеваемости раком щитовидной железы у женщин выше.

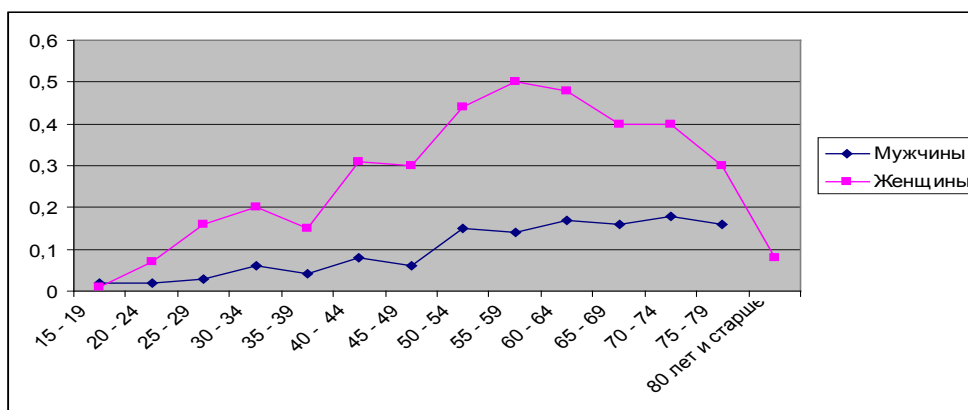


Диаграмма Сравнительная характеристика заболеваемости мужского и женского населения Республики Армения первичным раком щитовидной железы в зависимости от возраста по данным наблюдений 1999-2011 г.г. (на 10 000 населения)

Наиболее высокие показатели заболеваемости среди мужчин зарегистрированы в возрасте 60-79 лет, а среди женщин - в возрастных группах 55-59 лет и 60-64 лет. Согласно данным, приведенным в диаграмме 1, наибольший "вклад" в заболеваемость мужской популяции вносят больные в

возрасте старше 60 лет, а женской – 55-64 лет. Подъем уровня заболеваемости наступает на 4-ом десятилетии - как у мужчин, так и у женщин, однако соотношение между женщинами и мужчинами до 19 лет составляет 1:2, в возрасте от 20-45 лет 3.3:1, у пациентов старше 45 лет 2.8:1.

Таблица 2. Показатели частоты заболеваемости мужского и женского населения Республики Армения первичным раком щитовидной железы в зависимости от типа населенного пункта по данным наблюдений 1999-2011 г.г. (на 10 000 населения)

Пол	Жители городских местностей	Жители сельских населенных пунктов	p
	всего случаев (p±m)	всего случаев (p±m)	
Мужчины	79 (0,06±0,02)	33 (0,04±0,03)	>0,05
Женщины	316 (2,23±0,45)	101 (0,13±0,05)	<0,001

Показатели заболеваемости раком щитовидной железы у женщин сельских населенных пунктов ниже, чем у женщин городских местностей.

Таблица 3. Показатели частоты метастазов и смертности при раке щитовидной железы по полу с 1999 по 2011 г.г. (на 10 000 населения)

Пол	Всего случаев метастазирования (p±m)	Всего смертных случаев (p±m)
Мужчины	51 (0,03±0,01)	27 (0,01±0,008)
Женщины	118 (0,05±0,02)	58 (0,03±0,01)
Разница показателей	p>0,05	p<0,05

Анализ полученных данных показал, что смертность у женщин выше, чем у мужчин (p<0,05). Летальность же выше у мужчин - 24%, чем у женщин (14%).

Таблица 4. Динамика заболеваемости первичным раком щитовидной железы в РА в зависимости от пола (на 10 000 населения)

Эпидемиологический показатель	Пол				p
	Женщины		Мужчины		
Показатель заболеваемости 1985 г.	(n=6)	0,09±0,02	(n=8)	0,05±0,02	>0,05
Среднегодовой показатель с 1999 по 2011 г.г.	(M=32)	0,2±0,03	(M=9)	0,06±0,02	<0,001

Данные таблицы 4 свидетельствуют об увеличении частоты заболеваемости первичным раком щитовидной железы у женщин за период 1999 по 2011 г.г. в 2 раза в сравнении с 1985 годом (p<0,001).

Таким образом, заболеваемость женщин раком щитовидной железы в Республике Армения в 3 раза выше, чем у мужчин, причем чаще встречается у женщин сельских местностей. Показатели женской заболеваемости значительно выше практически во всех возрастных группах. По сравнению с 1985 годом увеличилась частота заболеваемости у женщин. У женщин показатель смертности выше, однако, летальность, наоборот, выше у мужчин. По всей вероятности, это объясняется более агрессивным течением рака щитовидной железы у мужчин. Эти данные требуют тщательного изучения эндокринного статуса у больных раком щитовидной железы. Тенденция к росту смертности от рака щитовидной железы у женщин в течение рассматриваемого периода требует совершенствования методов раннего выявления заболевания и дифференциальной диагностики узлов щитовидной железы для того, чтобы хирургическое лечение рака щитовидной железы было выполнено на этапе, когда это не угрожает жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практическая онкология 2007; 8(1): 569,452.
2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология. Г. Санкт-Петербург: «СпецЛит»; 2007: 398.
3. Bukvic B, Sipetic S, Kalezic N, Diklic A, Paunovic I, Kovacevic B, Knezevic A, Zivaljevic V. Changing trends in mortality of thyroid cancer in Belgrade population. BUON J. 2011;16(2):337-40.
4. Galm T, Minhas S, Cullen RJ, Griffiths H. Thyroid cancer: is ethnicity relevant? J Laryngol Otol. 2011;125(8):816-9.
5. Dalla Valle L, Ramina A, Vianello S, Fassina A, Belvedere P, Colombo L. Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3702-9.
6. Gyory F., Lukacs G., Nagy E. V. et al. Differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors. Magy Seb. 2001; 54(2): 69-74.
7. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1072-7.
8. Palme C. E., Waseem Z., Raza S. N. et al. Management and outcome of recurrent well-differentiated

thyroid carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004; 130(7): 819-824.

9. Pelizzo M. R., Toniato A., Grigoletto R. et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A uni- and multivariate analysis of the factors affecting the prognosis inclusive of surgical treatment. Minerva Chir. 1998; 53(6): 471-482.

10. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Edited by DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. Lyon: IARC Press; 2004: 49-133.

## SUMMARY

### STUDY OF FEMALE PREDILECTION FOR THYROID GLAND CARCINOMA IN REPUBLIC ARMENIA

**Khachatryan A.**

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pathological Anatomy, Armenia*

Thyroid carcinoma is the most common primary cancer of the thyroid gland. The purpose of the study is to find if thyroid gland carcinoma show gender predilection in Armenia. 529 cases of thyroid gland cancer were studied in hospitals from 1999 to 2011. It was found that thyroid gland carcinoma is three times more common in women than in men practically in all age groups. In comparison with 1985 year the frequency of disease in women has increased. Thyroid gland carcinoma had a higher death rate in women than in men. The lethality was higher in men.

**Keywords:** Thyroid gland carcinoma, gender predilection.

## РЕЗЮМЕ

### ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ К ПЕРВИЧНОМУ РАКУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ

**Хачатрян А.С.**

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

Изучены 529 случаев первичного рака щитовидной железы с 1999 по 2011 г.г. из контингента

лечебно-профилактических учреждений Республики Армения (истории болезни, протоколы патогистологических исследований, амбулаторные карты, формы статистической отчетности). Заключительный диагноз устанавливался по результатам клинического обследования, дооперационного цитологического и послеоперационного гистологического анализов. Рассчитывались среднегодовые показатели заболеваемости на 10 000 населения. Установлено, что показатель частоты встречаемости первичного рака щитовидной железы у женщин выше и составляет  $0,19 \pm 0,03$  ( $M=32$ ), в сравнении с мужчинами -  $0,06 \pm 0,02$  ( $M=9$ ;  $p<0,001$ ).

Заболеваемость у лиц моложе 20 лет по двум наборам данных у мужчин и у женщин существенно не различается. Во всех остальных возрастных группах показатель заболеваемости женщин раком щитовидной железы выше. Показатели женской заболеваемости значительно выше практически во всех возрастных группах. Повышение уровня заболеваемости у пациентов обоего пола имело на 4-ом десятилетии жизни, однако соотношение между женщинами и мужчинами до 19 лет оказалось равным 1:2, в возрасте от 20-45 лет - 3.3:1, у пациентов старше 45 лет - 2.8:1.

Анализ полученных данных показал, что показатели смертности среди женщин выше, чем среди мужчин ( $p<0,05$ ). Летальность среди женщин составила 14%, у мужчин - 24%, что, по всей вероятности, объясняется более агрессивным течением рака щитовидной железы у мужчин.

Среди женщин выявлен также рост показателей частоты заболеваемости первичным раком щитовидной железы за период 1999-2011 г.г. в 2 раза в сравнении с 1985 годом ( $p<0,001$ ).

## რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს რისკი სომხეთის ქალთა მოსახლეობაში

ა. ხაჩატრიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის კათედრა, სომხეთის რესპუბლიკა

შესწავლილია ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს 529 შემთხვევა 1999-2011 წ.წ.

სომხეთის რესპუბლიკაში სამკურნალო-პროფილაქტიკური დაწესებულებების მასალების მიხედვით (ავადმყოფების ისტორიები, პათოჰისტოლოგიური გამოკვლევების პროტოკოლები, ამბულატორული ბარათები, სტატისტიკური ანგარიშგების ფორმები). დასკვნითი დიაგნოზი ისმებოდა კლინიკური გამოკვლევის, ოპერაციის წინა ციტოლოგიური და ოპერაციის შემდგომი პისტოლოგიური ანალიზების საფუძველზე. წარმოებდა ავადობის საშუალო წლიური მაჩვენებლების გაანგარიშება 10 000 მოსახლეზე. ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს გავრცელების სიხშირე ქალთა შორის აღმოჩნდა მაღალი  $0,19 \pm 0,03$  ( $M=32$ ) მამაკაცებთან შედარებით  $0,06 \pm 0,02$  ( $M=9$ ;  $p < 0,001$ ).

მონაცემთა ორი ნაკრების მიხედვით, ავადობის მაჩვენებლები 20 წელზე ნაკლები ასაკის პირთა შორის მამაკაცებსა და ქალებში არსებითად არ განსხვავდება. ყველა დანარჩენ ასაკობრივ ჯგუფში ფარისებრი ჯირკვლის

პირველადი კიბოს შემთხვევები ქალთა შორის უფრო ხშირი აღმოჩნდა. ავადობის მაჩვენებლების მატებას ადგილი ჰქონდა მეოთხე ათწლეულის პერიოდში ორივე ასაკის პაციენტთა შორის, თუმცა შეფარდება 19 წლამდე ასაკის ქალთა და მამაკაცთა შედარებისას აღმოჩნდა  $1:2,20-45$  წლის ასაკში –  $3,3:1$ , ხოლო 45 წელზე უფროსი ასაკის პირებში –  $2,8:1$ .

სიკვდილიანობის მაჩვენებლები ქალთა შორის აღმოჩნდა უფრო მაღალი მამაკაცებთან შედარებით ( $p < 0,05$ ). ლეტალობა ქალებში 14% უდრიდა, მამაკაცებში კი – 24%, რაც ავტორთა ვარაუდით დაკავშირებულია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს უფრო აგრესიული მიმდინარეობით მამრობითი სქესის პაციენტებში.

ამავდროულად, ქალთა შორის ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოთი დაავადება 1999-2011 წლებში ორჯერ გაზრდილი აღმოჩნდა 1985 წელთან შედარებით ( $p < 0,001$ ).

## ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ИНТРА- И ДООПЕРАЦИОННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

Эпителий В-клеточной аденомы местами может быть весьма полиморфным: встречаются клетки гигантских размеров, нередко полигональные и двуядерные, а также фигуры митоза, в том числе и патологического. Эти изменения вызывают трудности в дифференциальной диагностике рака из В-клеток. Считается, что критериями злокачественности в данном случае может служить диффузное распределение признаков клеточной атипии и/или инфильтрирующего роста опухоли [7].

Широкое внедрение в клиническую практику ультразвукового исследования (УЗИ), с одной стороны, подняло диагностический процесс на

качественно новый уровень, а с другой - вызвало возникновение новых вопросов. Одним из них является определение показаний к биопсии выявленных посредством УЗИ узлов щитовидной железы (ЩЖ).

Если учесть, что йодный дефицит увеличивает заболеваемость именно узловым коллоидным зобом, а не раком, то частота новых случаев рака составляет 1-3 случая на 100 тыс. населения (до 0,003%). Так, чтобы выявить рак ЩЖ у пациента с узловым образованием ЩЖ, необходимо провести пункцию 10 000 больным, что следует уподобить «поиску иголки в стоге сена». Кроме того, следует учитывать, что пункционная биопсия не всегда

может быть информативной, а дифференциальная диагностика фолликулярной аденомы (доброкачественной опухоли) и фолликулярного рака (злокачественного) по данным морфологического исследования невозможна.

В клинической практике прослеживаются две основные тенденции по отношению к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов ЩЖ.

Врачи-эндокринологи, как правило, получив физикальные или ультразвуковые доказательства наличия узла ЩЖ, однозначно настаивают на его ТАБ вне зависимости от его размера, темпов роста и эхографических характеристик. Однако, при подобном подходе далеко не всегда полученный результат имеет диагностическую и прогностическую ценность для выбора дальнейшей адекватной тактики ведения больного.

С другой стороны, в силу сложившейся традиции, наличие в ЩЖ пальпируемого образования врачами-хирургами рассматривается как показание к радикальному хирургическому вмешательству. В лечебных учреждениях здравоохранения на сегодняшний день закрепился категорический односторонний подход к лечению очаговой тиреоидной патологии, который оправдывает хирургическое вмешательство при любом узловом образовании в ЩЖ, будучи нацелен, прежде всего, на хирургическую онкопрофилактику: при наличии узла в ЩЖ любой больной должен быть оперирован; абсолютным противопоказанием не может являться ни пожилой и старческий возраст, ни наличие тяжелой сопутствующей патологии. Таким образом, ТАБ узла ЩЖ признается излишней, поскольку больной все равно должен подвергнуться оперативному лечению.

Показания к пункционной биопсии узлов щитовидной железы определяются исключительно на основании результатов ультразвукового исследования, в частности:

1. Наличие узла ЩЖ не является абсолютным поводом для его биопсии.
2. При узлах, подозрительных на рак, ТАБ необходима.
3. Подозрительными на рак являются узлы:
  - 3.1. крупные (более 2 см - по данным УЗИ);
  - 3.2. быстрорастущие (УЗИ в динамике);
  - 3.3. имеющие характерные эхографические и доплерографические признаки (по данным УЗИ);

3.4. унилатеральное увеличение регионарных лимфоузлов, семейный анамнез рака ЩЖ, радиоактивное облучение в анамнезе и иные клинико-анамнестические факты, свидетельствующие о трансформации процесса в злокачественную опухоль [4].

Большинство авторов рекомендуют полипозиционное исследование с забором материала цитологического исследования из 3-5 точек. Отрицательный результат пункционной биопсии не позволяет полностью исключить наличие рака щитовидной железы. Повторные пункции, выполняемые при получении неинформативного материала, увеличивают точность метода, однако не во всех случаях. Наилучшим выходом в подобных случаях признается хирургическое вмешательство со срочным гистологическим исследованием [1-6,8].

Показания к повторным операциям и объем повторных вмешательств у больных не определены, а сами по себе подобные вмешательства отличаются большей травматичностью и объемом, что сказывается на результатах лечения [9].

Целью исследования явилось изучение проблем ранней диагностики первичного рака щитовидной железы.

**Материал и методы.** Изучались 529 случаев первичного рака щитовидной железы за период с 1999 по 2011 г.г. по материалам лечебных учреждений Республики Армения (истории болезней, протоколы патогистологических исследований, амбулаторные карты, формы статистической отчетности). Заключительный диагноз устанавливался по результатам послеоперационного гистологического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение историй болезней показало, что цитологическое и экспресс-гистологическое исследования при фолликулярном раке в большинстве случаев ограничивались заключением «фолликулярная неоплазия»; их достоверность по сравнению с послеоперационным диагнозом составляла около 40%.

В наших наблюдениях размеры злокачественных опухолей щитовидной железы колебались от микроочажков до самых агрессивных и смертельных солидных опухолей. Иногда опухоль не удавалось определить даже при обнажении железы во вре-



мя операции. Особенно затруднительной была диагностика при многоузловом поражении щитовидной железы (рис. 1), когда микрокарцинома располагалась среди коллоидных узлов или аденом с выраженными вторичными изменениями, поскольку пункция давала представление лишь о некоторых из них, оставляя другие (мелкие очаги злокачественного роста) неисследованными.



Рис. 1. Многоузловое поражение при аденоматозном коллоидном зобе

Понятно, что даже при выполнении пункционной биопсии под контролем УЗИ практически невозможно обнаружить микрокарциномы, связанные с малым размером узлов, как это представлено на рис. 2.

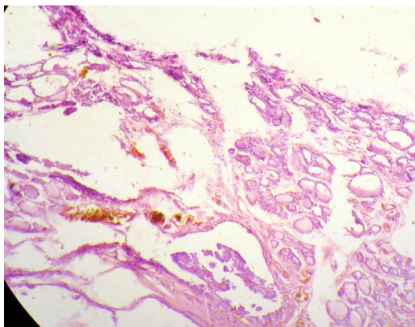


Рис. 2. Микрокарцинома, развившаяся на фоне многоузлового аденоматозного коллоидного зоба. Окраска гематоксилин-эозином. X200

При фолликулярных опухолях тонкоигольная аспирационная биопсия и срочное гистологическое интраоперационное исследование замороженных срезов не всегда позволяли отличить рак от доброкачественной аденомы, поскольку для этого необходимо обнаружить инвазивный рост в капсулу или прорастание сосудов. Именно при таких разновидностях опухолей наблюдалось наибольшее число расхождений данных дооперационного цитологического и окончательного патогистологического исследований в определении их характера (доброкачественная или злокачественная опухоль).

Для подтверждения диагноза часто необходимо исследование множества срезов с периферии опухоли для исключения или подтверждения инвазии, что, к сожалению, при срочном гистологическом исследовании в течение 15-20 мин. практически невозможно. Особенно затруднительной являлась диагностика при фолликулярной аденоме с признаками клеточного полиморфизма, наличием крупных и гиперхромных ядер и псевдоинвазией в капсулу (рис. 3).

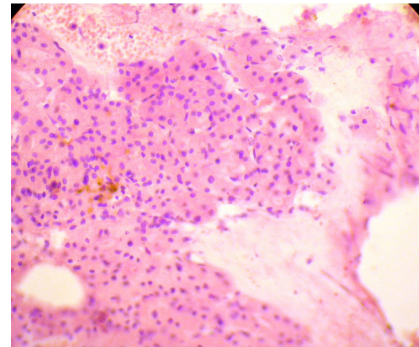


Рис. 3. Имитация капсулярной инвазии при грыжеподобном выпячивании опухолевой ткани фолликулярной аденомы. Окраска гематоксилин-эозином. X400.

Морфологическая атипия опухолевых клеток фолликулярного рака с минимальной инвазией (рис. 4) оказалась практически неотличимой от фолликулярной аденомы, а иногда она практически отсутствовала, вследствие чего возникала необходимость в дифференциации рака от фолликулярной аденомы.

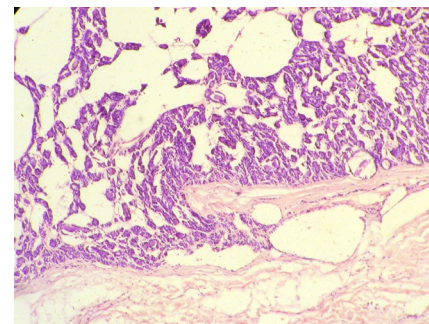


Рис. 4. Фолликулярная карцинома щитовидной железы. Минимальный инвазивный рост в капсулу. Окраска гематоксилин-эозином. X400

Во многих случаях получаемый при биопсии материал оказывался недостаточным для постановки морфологического диагноза, обнаруживались лишь кровь, коллоид, единичные группы клеток фолликулярного эпителия.

В отличие от фолликулярной карциномы, для диагноза «папиллярная карцинома», даже инкапсулированной, достаточно было наличие характерных изменений в ядрах опухолевых клеток. Однако, согласно исследованиям Herwig Van Dijck [1], эти специфичные ядерные признаки могут обнаруживаться в небольших участках фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы щитовидной железы. Диспластические изменения онкоцитов обнаруживались также в условиях выраженного тиреоидита (рис. 5).

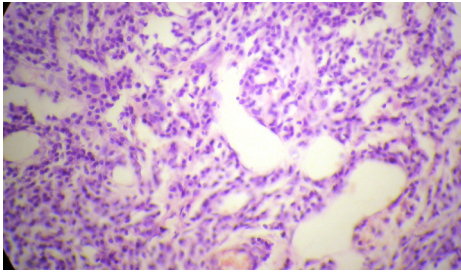


Рис. 5. Диспластические изменения онкоцитов при тиреоидите Хашимото. Окраска гематоксилин-эозином. X400

Полученные ложноотрицательные результаты часто вели к отказу от хирургического лечения, что приводило к запущенности опухолевого процесса. При этом диагноз рака устанавливался уже после операции и возникал вопрос о необходимости повторного хирургического вмешательства.

Таким образом, тонкоигольная аспирационная биопсия и срочное гистологическое интраоперационное исследование замороженных срезов не позволяют полностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы. Бесспорные цитологические признаки малигнизации фолликулярного эпителия щитовидной железы отсутствуют, поскольку каждый признак в отдельности можно обнаружить и в доброкачественных новообразованиях щитовидной железы. Вместе с тем, иссечение кусочка опухоли для гистологического исследования до операции, как известно, может явиться причиной ускорения ее роста, кровотечения, инфицирования. Поэтому чрезвычайно важно уточнение истинной природы новообразования для выбора адекватной лечебной тактики.

Заслуживает особого внимания, что по сей день все еще только постоперационное гистологическое исследование является решающим в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Вышеизложенное позволяет заключить, что

совершенствование безвредных ранних диагностических методов рака щитовидной железы является настоятельной практической необходимостью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. Руководство. М.: «Медицина»; 2007; 815.
2. Ванушко Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И., Фадеев В.В. Рак щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2005; 51(4): 43-53.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: «ГЭОТАР - Медиа»; 2008: 422.
4. Зубов А.Д. Целесообразность пункционной биопсии узлов щитовидной железы Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение. Ассоциация малоинвазивной паллиативной терапии. 2006-2008.
5. Кастро М., Гариб Х. Доказательная эндокринология. М.: «ГЭОТАР - Медиа»; 2008: 650.
6. Матящук С.И., Эпштейн Е.В. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть II: клиническое поведение различных типов карцином и долгосрочный прогноз. Журн. „Ліки України” 2004; 11,12; 2005; 1-3.
7. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: «Медицина»; 2005: 424.
8. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А., Юшков П.В., Егорычева Е.К. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция). Проблемы эндокринологии 2008; 52(1): 22-25.
9. Эпштейн Е.В., Матящук С.И. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть III: показания к оперативному лечению. Журн. „Ліки України” 2005; 4: 7-10.
10. Herwig Van Dijck. Update in Thyroid Tumours. Forpath Workshop 24; 2009.

## SUMMARY

### PROBLEM OF EARLY INTRA- AND PREOPERATIVE PATHOMORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

Khachatryan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pathological Anatomy, Armenia

Thyroid cancer is considered as one of the deadly cancers. Differentiation of benign and malignant

structures is difficult in patients with thyroid cancer. This work is devoted to the problem of early clinical diagnosis of thyroid cancer. 523 cases of primary thyroid cancer from 1999 to 2011 were studied. The pathomorphologic analysis of thyroid cancer was carried out. The problem of early detection of thyroid cancer is reviewed. It is concluded that the thyroid nodule fine-needle aspirate biopsy and intraoperative frozen section examination do not allow the accurate differentiation of benign tumours from malignant neoplasms; novel diagnostic methods for early detection of thyroid cancer are needed.

**Keywords:** Thyroid cancer, pathomorphologic diagnosis, early detection of thyroid cancer.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ИНТРА- И ДООПЕРАЦИОННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Хачатрян А.С.**

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

При изучении историй болезней 529 больных цитологическое и экспресс-гистологическое исследование в большинстве случаев ограничивались заключением «фолликулярная неоплазия». Особенно затруднительной была диагностика при многоузловом поражении щитовидной железы: в случаях, когда микрокарцинома располагалась среди коллоидных узлов или аденом с выраженными вторичными изменениями, пункция давала представление лишь о некоторых из них, а остальные - мелкие очаги злокачественного роста оставались неисследованными.

При фолликулярных опухолях тонкоигольная аспирационная биопсия и срочное гистологическое интраоперационное исследование замороженных срезов не всегда позволяли отличить рак от доброкачественной аденомы, поскольку для этого необходимо обнаружить инвазивный рост в капсулу или прорастание сосудов. Именно при таких разновидностях опухолей наблюдается наибольшее число расхождений данных предварительного - дооперационного цитологического

и окончательного патогистологического исследований с целью дифференциации их характера (доброкачественный или злокачественный).

Особенно затруднительной оказалась диагностика при фолликулярной аденоме с признаками клеточно-го полиморфизма и наличием крупных гиперхромных ядер и псевдоинвазией в капсулу. Часто пункционная биопсия оказывалась неинформативной, обнаруживались лишь кровь, коллоид, единичные группы клеток фолликулярного эпителия. Полученные ложноотрицательные результаты часто являлись причиной отказа от хирургического лечения, что приводило к запущенности опухолевого процесса. При этом диагноз рака устанавливался уже после операции и возникал вопрос о повторном хирургическом вмешательстве.

Согласно результатам наших исследований, тонкоигольная аспирационная биопсия и срочное гистологическое интраоперационное исследование замороженных срезов не позволяют полностью дифференцировать доброкачественные новообразования щитовидной железы от злокачественных. Иссечение же кусочка опухоли для гистологического исследования до операции, как известно, может служить причиной ускорения ее роста, кровотечения, инфицирования. Поэтому уточнение истинной природы новообразования чрезвычайно важно для выбора адекватной лечебной тактики. Постоперационное гистологическое исследование по сей день все еще остается решающим методом дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы. Именно поэтому совершенствование безвредных ранних диагностических методов рака щитовидной железы является настоящей практической необходимостью.

## რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს ნაადრევი ინტრა- და ოპერაციამდელი პათომორფოლოგიური დიაგნოსტიკის პრობლემები

ა. ხაჩატრიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის კათედრა, სომხეთის რესპუბლიკა

ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოთი დაავადებულთა 529 ავადმყოფობის ისტო-

რიების შესწავლისას გამოვლინდა, რომ ციტოლოგიური და ექსპრეს-ჰისტოლოგიური გამოკვლევა უმრავლეს შემთხვევაში ისაზღვრებოდა “ფოლიკულური ნეოპლაზიის” დასკვნით. განსაკუთრებით გაძნელებული აღმოჩნდა დიაგნოსტიკა ფარისებრი ჯირკვლის მრავალკვანძიანი დაზიანების შემთხვევაში: იმ შემთხვევაში, როდესაც მიკროკარცინომა განლაგებული იყო კოლოიდურ კვანძებს ან გამოხატული მეორადი ცვლილებების მქონე ადენომებს შორის, პუნქცია იძლეოდა წარმოდგენას მათგან მხოლოდ ზოგიერთის შესახებ, დანარჩენი ავთვისებიანი ზრდის წვრილი კერები კი არ ვლინდებოდა და გამოუკვლევია რჩებოდა.

ფოლიკულური სიმსივნეების არსებობის პირობებში წვრილი ნემსით წარმოებული ბიოფსია და გაყინული ანათალების სასწრაფო ჰისტოლოგიური ინტრაოპერაციული გამოკვლევა არ იძლევა ყოველთვის საშუალებას კიბოს დიფერენცირებისათვის კეთილთვისებიანი ადენომასგან, ვინაიდან ამისათვის აუცილებელია გამოვლენილ იქნას კაფსულში ინვაზიური ჩაზრდა. სიმსივნეების სწორედ ამგვარი სახესხვაობისას აღინიშნება მონაცემთა განსხვავებულობის უმრავლესობა ოპერაციამდელი ციტოლოგიური და საბოლოო პათოჰისტოლოგიური გამოკვლევის პროცესში პათოლოგიური მდგომარეობის დიფერენცირების (კეთილთვისებიანია თუ ავთვისებიანი) მიზნით. განსაკუთრებით ძნელი აღმოჩნდა ფოლიკულური ადენომის დიაგნოსტიკა, როდესაც აღინიშნებოდა უჯრედოვანი პოლიმორფიზმი და მსხვილი ჰიპერქრომული ბირთვების არსებობა ფსევ-

დონვაზიით კაფსულში ხშირად პუნქციური ბიოფსია არაინფორმაციულ ხასიათს ატარებდა: ვლინდებოდა მხოლოდ სისხლი, კოლოიდი, ფოლიკულური ეპითელიუმის უჯრედთა ერთეული ჯგუფები.

მიღებული ცრუ უარყოფითი შედეგები ხშირად ქირურგიული მკურნალობის უარყოფით მიზეზს წარმოადგენდა, რასაც შემდგომ სიმსივნური პროცესის ხელმიშვებული ზრდა სდევდა თან. მსგავს შემთხვევაში კიბოს დიაგნოზი ისმებოდა მხოლოდ ოპერაციული ჩარევის შემდეგ და განმეორებითი ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობას იწვევდა.

ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ წვრილი ნემსის მეშვეობით წარმოებული ბიოფსია და გაყინული ანათალების სასწრაფო ჰისტოლოგიური ინტრაოპერაციული გამოკვლევა საშუალებას არ იძლევა საბოლოო დიფერენცირებისათვის, კერძოდ კი საკითხის გადასაწყვეტად - კეთილთვისებიანია ფარისებრი ჯირკვლის ახალწარმონაქმნი თუ ავთვისებიანი ჰისტოლოგიური გამოკვლევის მიზნით ოპერაციამდელ პერიოდში სიმსივნის პატარა ნაწილის ამოკვეთის შემთხვევაში, როგორც ცნობილია, შეიძლება დაჩქარდეს სიმსივნის ზრდა, განვითარდეს სისხლდენა და ინფიცირება. ჩვენი აზრით, პოსტოპერაციული ჰისტოლო-გიური გამოკვლევა წარმოადგენს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური სიმსივნეების დიფერენციული დიაგნოსტიკის გადამწყვეტ მეთოდს. სწორედ ამიტომ, ფარისებრი ჯირკვლის უვნებელი ადრეული დიაგნოსტიკის მეთოდების სრულყოფა მწვავე პრაქტიკულ აუცილებლობაა.

## ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Алиев Д.А., Исаев И.Г., Казиева Р.Р.

*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская Республика*

Лучевая терапия злокачественных опухолей носоглотки сопровождается облучением значительных объемов тканей: патологического очага, зон регионарного метастазирования, при этом в зону воздействия ионизирующего излучения попадают прилегающие здоровые ткани и органы [2,6]. В результате облучения нормальных тканей и органов возникают лучевые реакции и осложнения различной степени тяжести, которые существенным образом ухудшают качество жизни пациентов, а иногда приводят к летальным исходам [1,5,7].

В настоящее время для лечения пациентов с раком носоглотки более эффективным является осуществление радиотерапии в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом ("золотой стандарт"; 2, 3, 4). Однако, осложнения данного метода лечения изучены недостаточно.

Целью исследования явилось изучение постлучевых осложнений при лечении пациентов с раком носоглотки и определение путей их коррекции.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 118 больных раком носоглотки, которые находились в состоянии полной ремиссии после проведенного лечения. Больные в зависимости от тактики лечения были подразделены на 3 группы: I группа - 38 больных после ускоренного гиперфракционного режима облучения (лучевая терапия в РОД 1,6 Гр 2 раза в сутки, до СОД 70-74 Гр); II группа - 50 больных после радиотерапии, идентичной I группе, но в комбинации с 5-фторурацилом (в 1 и 5 дни недели в дозе 400 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатином (20 мг/м<sup>2</sup>, в 1 и 5 дни лечения); III группа - 30 больных, лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы (СОД 70-74 Гр). При топо-, дозиметрической подготовке программы радиотерапии мы руководствовались рекомендациями 50 и 62 Международной комиссии по радиационным единицам.

Для оценки побочных явлений использовали классификацию RTOG (Radiation Treatment

Oncology Group- Acute Radiation Links), EORTC (Европейская организация по радиотерапии рака- Late Radiation Morbidity Scoring Schema, RTOG/EORTC) и CTCAE 2006, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) Национального института рака США [1,5].

Во всех вышеуказанных классификациях степень тяжести побочных проявлений делится на 5 категорий:

- 0 = побочных явлений нет;
- 1 = слабовыраженные осложнения;
- 2 = умеренно-выраженные осложнения;
- 3 = выраженная реакция;
- 4 = опасные для жизни осложнения;
- 5 = смерть в результате осложнений проводимой терапии.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows'98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (n). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

**Результаты и их обсуждение.** Один месяц спустя после завершения планируемого лечения больные подвергались контрольному клинико-инструментальному обследованию. При этом изменения со стороны носоглотки, а также отдельных органов и систем складывались из пострадиационных осложнений или же сочетания последнего с остаточной опухолью (у больных с неполной регрессией). В связи с этим, мы изучали пострадиационные реакции и осложнения после завершения радиотерапии у больных, у которых в результате лечения была достигнута полная регрессия опухоли.

В таблице представлены острые лучевые реакции отдельных тканей, органов и систем при проведении радиотерапии больным I-III групп.

Таблица. Острые лучевые реакции у больных раком носоглотки, получавших радиотерапию в самостоятельном варианте - неделю спустя после завершения лечения (RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring)

Острые побочные эффекты	Число больных		
	I группа (n=38)	II группа (n=50)	III группа (n=30)
Кожа:	38-100%	50-100%	30-100%
- фолликулярная, слабовыраженная или тусклая эритема, эпителизация и сухое шелушение, пониженная потливость (I степень)	7 18,4±5,2%	-	7 23,3±2,6%
- нежная или яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отек (II степень)	22 57,9±7,3%	35 70,0±3,3%	15 10,0±3,4%
- сливной, влажный эпидермит, шелушение, выраженный отек (III степень)	9 23,7±4,4 %	14 28,0±5,3%	8 26,7±3,3%
- изъязвление, некроз (IV степень)	-	1 2±1,3% <sup>00</sup>	-
Слизистая оболочка:	38	50	30
- очаговое воспаление слизистой с серозно-кровянистым выделением, умеренные боли, требуются анальгетики (II степень)	4 10,5±3,3%	9 18,0±2,9%	6 20,0±4,2%
- выраженный сливающийся смешанный мукозит, требующий использования наркотиков (III степень)	33 86,8±4,5%	38 76,0±3,4%	24 80,0±3,6%
- изъязвление, геморрагия, некроз (IV степень)	1 2,6±1,8%	3 6±3,8	-
Гипотиреозидизм (СТСАЕ v.3.0): (II степень)	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	1 3,3±1,2%
Миелит	-	-	-
Лейкоциты (X 1000):			
• 3.0 - <4.0 (II степень)	4 15,8±2,1%	7 14±4,7%	4 13,3±3%
• 2.0 - <3.0 (III степень)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	1 3,3±2,4%
Тромбоциты (X 1000):			
• 75 - <100 (I степень)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	2 6,7±3,4%
Гемоглобин (г л %):			
• 11-9.5 (I степень)	2 5,3±3,1%	2 4±2,4%	1 3,3±1,2%
• <9.5 - 7.5 (II степень)	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	3 10±5,4%

Лучевая реакция со стороны кожных покровов выражалась в развитии в полях облучения при дозе 40,0±50 Гр эпидермитов различной степени тяжести. Однако по завершении радиотерапии у всех пациентов наблюдались лучевые эпидермиты: в I группе - в 18,4% случаев - I; 57,9% - II и в 23,7% случаев III степени тяжести. Эти же показатели для пациентов II группы составили у 70% больных - II, 28% - III и у одного больного IV степени тяжести. В III группе, где лучевая терапия осуществлялась в классическом режиме, II и III степени эпидермиты встречались, соответственно, в 50% и 26,7% случаев. Таким образом,

при проведении лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования дозы в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами лучевые реакции кожи тяжелой степени развивались значительно чаще, чем после классического курса радиотерапии. Данный факт, по-видимому, связан с поглощением высокой дозы энергии ионизирующего излучения в более короткие сроки.

При развитии эпидермитов III степени лучевую терапию пациентам прерывали и проводили симптоматическое лечение, которое включало противовоспалительные средства и препараты,

стимулирующие репаративную регенерацию. При инфицировании пораженных участков использовали антибактериальные мази. Следует отметить, что проводимые лечебные мероприятия позволяли в течение  $10 \pm 5$  дней купировать явления эпидермитов.

В течение 3 месяцев развитие лучевых осложнений IV степени со стороны кожи наблюдали только у одного пациента II группы.

При проведении лучевой терапии наиболее часто развиваются лучевые реакции со стороны слизистой глотки, гортани и шейного отдела пищевода, поскольку доза ионизирующего излучения на нормальную слизистую велика – аналогична дозе на опухоль. Лучевую реакцию со стороны пищевода и глотки мы наблюдали у всех пациентов. Первые признаки этих явлений проявлялись при суммарной дозе 35-40 Гр и в дальнейшем прогрессировали. При фиброфарингоскопии со стороны слизистой оболочки глотки и шейного отдела пищевода наблюдались катаральные или же эрозивные (на фоне гиперемии и отека слизистой имелись множественные эрозии, легко кровоточащие и большей частью покрытые фибринозными налетами) изменения. Эзофагит и фарингит I степени в I группе выявлены у 7,9%, во II группе - у 8,0% и в III группе - у 30% пациентов. Однако, в I и II группах эти явления у большинства больных в дальнейшем прогрессировали - реакции II и III степени в указанных группах соответственно встречались в 73,3% и 78%, 18,4% и 14%. В то же время, в III группе эзофагиты и фарингиты II-III степени наблюдались значительно реже.

Во время лечения у 6 пациентов наблюдали симптомы гипотиреоза и проведение соответствующей заместительной терапии позволило купировать эти явления.

Изучение гемопэтической системы во время лечения особых изменений не выявило. В результате лечения установлено снижение числа лейкоцитов до нижней границы нормы (у 23 больных). Установлен палочкоядерный сдвиг влево, увеличение числа эозинофилов и моноцитов, развитие лимфоцитопении. СОЭ в результате гамма-терапии у 76 пациентов ускорилось, у 16 – замедлилось, у остальных не изменилось.

В отдаленные сроки (от года до 3 лет), после окончания лучевого лечения осложнения со сто-

роны кожи III степени тяжести наиболее часто встречались у больных I и II групп, которым радиотерапия проводилась в более ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами, чем при классическом режиме (соответственно, 13,2% и 12,0%, 3,3%;  $p < 0,05$ ). Очаговая атрофия, умеренная телеэктазия, полная потеря волос - изменения II степени во всех изучаемых группах встречались одинаково - у 65-70% пациентов. Присоединение химиопрепаратов к лучевому лечению на частоту и выраженность побочных явлений со стороны кожных покровов существенно не влияло.

Постлучевые изменения различной степени тяжести со стороны подкожной клетчатки шейно-надключичной области - небольшое уплотнение и умеренный бессимптомный фиброз, небольшая полевая контрактура (меньше 10%) или выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки, контрактуры более 10% встречались во всех группах у большинства пациентов.

Во II группе, в которой радиотерапия в ускоренном гиперфракционном режиме осуществлялась в сочетании с 5-фторурацилом и цисплатином, побочный эффект радиотерапии (осложнения тяжелой III степени - выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки), встречался значительно чаще (8%), чем в I и III группах (соответственно, 2,6% и 2,8%).

В поздние сроки после завершения лечения побочные явления со стороны слюнных желез встречались у всех больных I и II групп, а в III группе - у 28 из 30 пациентов. I степень реакции - небольшая сухость во рту, сохранение или слабый ответ на стимуляцию, во всех изучаемых группах встречались одинаково, соответственно, в 86,8%, 90% и 86,6% случаях. В то же время, побочные явления III степени наблюдались в группах, где пациентам проводилась лучевая терапия в ускоренном гиперфракционном режиме. Присоединение противоопухолевых препаратов к лучевому лечению на частоту и выраженность этих реакций не влияло.

Изучение частоты и выраженности постлучевых осложнений со стороны глотки, гортани и шейного отдела пищевода с использованием инструментальных методов обследования указывает на

характерную картину состояния этих органов, которые не зависят от применяемой методики лечения. Это различной степени рубцовое сужение, атрофия слизистой оболочки. При цито-, гистологическом исследовании биоптатов во всех случаях обнаружены выраженные атрофические изменения слизистой и фиброзные изменения подлежащего слоя. Частота и выраженность лучевых реакций и осложнений не зависела от методов фракционирования дозы облучения и использования противоопухолевых препаратов.

Изучение состояния щитовидной железы в процессе лечения и в различные сроки после ее завершения проводилось путем исследования органа ультразвуковым исследованием и уровня гормонов органа - Т3, Т4 и ТСГ. У более 60% пациентов были выявлены симптомы гипотиреозидизма, из них у 25-30% пациентов снижение уровня гормонов более чем на 25% от исходных значений. Использование заместительной терапии (гормоны щитовидной железы) позволило купировать эти явления.

При динамическом наблюдении за больными случай лучевого поражения спинного мозга- миелиты мы наблюдали только в одном случае.

Таким образом, при проведении лучевой терапии больным раком носоглотки со стороны отдельных тканей и органов развиваются лучевые изменения, которые наиболее выражены при использовании агрессивных схем лечения - ускоренном гиперфракционном режиме облучения в самостоятельном варианте и в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Осуществление комплекса профилактических и лечебных мероприятий, в которых участвуют не только врачи-радиологи, онкологи, но и другие специалисты, в частности, стоматологи, дерматологи, эндокринологи и др. позволяют купировать побочные явления облучения и дают возможность завершить запланированный курс лучевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Ализаде В.А. и соавт. Результаты лучевого лечения в ускоренном гиперфракционном режиме облучения в самостоятельном варианте и в комбинации с 5-фторурацилом и цисплатином у больных раком головы и шеи. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2009; 5: 56-62.

2. Agulnik M, Siu LL. State-of-the-art management of nasopharyngeal carcinoma: Current and future directions. Br J Cancer. 2005; 92: 799-806.
3. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64:47-56
4. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled data analysis of two phase III trials. J Clin Oncol. 2005; 23: 1118-24.
5. Cox JD, Stetz, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology J Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31: 1341-46.
6. Guigay I J., S. Temam, J. Bourhis, J.-P. Pignon & J.-P. Armand. Nasopharyngeal carcinoma and therapeutic management: the place of chemotherapy. Annals of Oncology, 2006; 17 (Supplement 10): 304-307.
7. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. 2006; 7: 175-83.
8. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62: 672-9.

## SUMMARY

### POSTRADIOTHERAPY COMPLICATIONS AND THEIR CORRECTION WAYS AT PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Aliyev J., Isayev I., Kaziyeva R.

*National center of oncology, Baku, Azerbaijan*

Today hyperfractionated radiotherapy in combination with cisplatin and 5-FU is the most effective treatment modality of patients with nasopharyngeal carcinoma. However late complications of this method are investigated poorly what was the aim of this research.

Analyzing treatment results of 118 patients who achieved complete tumor regression we revealed that radiation damages more often and severe at patients who received more aggressive treatment – accelerated hyperfractionated radiotherapy with and



without concurrent cytotoxic drugs. But application of complex prophylaxis and treatment measures by radiation oncologists in cooperation with other specialist (stomatologists, dermatologists, endocrinologists etc.) allow to control toxicity and finalize planned treatment schedule.

**Keywords:** nasopharyngeal cancer, radiation therapy, chemoradiotherapy.

## РЕЗЮМЕ

### ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Алиев Д.А., Исаев И.Г., Казиева Р.Р.

*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская Республика*

В настоящее время при лечении пациентов с раком носоглотки наиболее эффективным является метод радиотерапии, осуществляемый в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом. Однако, вопросы, связанные с отдаленными осложнениями, развивающимися после применения этого метода лечения, изучены недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Анализ данных результатов лечения 118 больных раком носоглотки, достигших полной регрессии опухоли, выявил, что при проведении лучевой терапии в отдельных тканях и органах развиваются лучевые изменения, которые более выражены при агрессивной схеме лечения: ускоренном гиперфракционном режиме облучения и в комбинации этого режима с дополнительным применением противоопухолевых препаратов. Осуществление комплекса профилактических и лечебных мероприятий, в которых участвуют не только врачи-радиологи, онкологи, но и другие специалисты, в частности, стоматологи, дерматологи, эндокринологи и др., позволяет купировать побочные явления после проведения облучения и дает возможность завершить запланированный курс лучевой терапии.

## რეზიუმე

პოსტსხივური გართულებები ცხვირ-ხახის კიბოთი ავადმყოფთა შორის და მათი კორექციის გზები

დ. ალიევი, ი. ისაევი, რ. ყაზიევა

*ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანის რესპუბლიკა*

ამჟამად ცხვირ-ხახის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ ყველაზე ეფექტურად ითვლება რადიოთერაპიის მეთოდი, რომელიც ხორციელდება აჩქარებულ ჰიპერფრაქციულ რეჟიმში ცისპლატანთან და 5-ფტორურაცილთან კომბინირებულად. აღნიშნული მეთოდის გამოყენების შედეგად განვითარებული შორეული შედეგების საკითხები არასაკმარისადაა შესწავლილი, რაც საფუძვლად დაედო ავტორთა მიერ წარმოდგენილი კვლევის მიზანს.

ავტორების მონაცემებით, რომელიც მიღებული იქნა ცხვირ-ხახის კიბოთი 118 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგების გაანალიზებისას, დადგინდა, რომ სიმსივნის სრული რეგრესიის ფონზე, სხივური თერაპიის შედეგად, ცალკეულ ქსოვილებსა და ორგანოებში განვითარდა სხივური ცვლილებები, რომელნიც განსაკუთრებული სიხშირით და გამოხატულებით გამოვლინდა მკურნალობის აგრესიული სქემის გამოყენებისას: მხოლოდ აჩქარებული ჰიპერფრაქციული რეჟიმის იზოლირებულად გამოყენებისას და ამავე მეთოდის შერწყმისას სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობასთან.

სტატიის ავტორთა დასკვნით, პროფილაქტიკური და სამკურნალო კომპლექსის განხორციელება, რომელშიც მონაწილეობენ არა მარტო ექიმი-რადიოლოგები და ონკოლოგები, არამედ სხვა სპეციალისტებიც (სტომატოლოგები, დერმატოლოგები, ენდოკრინოლოგები და სხვ.), როგორც წესი, საშუალებას იძლევა თანამოვლენების კუპირებისთვის სხივური კურსის ჩატერების შემდეგ და, შესაბამისად, სხივური თერაპიის დაგეგმილი ციკლის ბოლომდე მისაყვანად.

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алекберов Д.Г., Потанин В.П.

*Казанская государственная медицинская академия, кафедра онкологии и хирургии;  
Клинический онкологический диспансер, Казань, РТ, РФ;*

*Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики*

Исправление различных дефектов молочных желез имеет не только эстетическое значение, но и играет большую роль в восстановлении психосоматического и поведенческого состояния женщины [1,3,4,8,10]. Даже при технически хорошем выполнении операций у значительного числа больных (12,0-29,9%) развиваются необратимые нарушения кровотока в трансплантируемых тканях, которые приводят к частичным или полным некрозам лоскутов [1,3,4,8,9,11].

На сегодняшний день установлено, что в норме влияние плазмы на реологические свойства крови незначительно, однако сильно возрастает в условиях хирургической патологии [1,4,8]. С учетом описанного выше патогенеза осложнений и результатов ранее проведенных научных исследований с применением оксигенированных растворов у хирургических больных [6], нам представляется весьма актуальным объяснить механизм положительного клинического эффекта внутривенного использования кристаллоидных растворов, насыщенных озонкислородной смесью.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов пластических операций на молочной железе путем коррекции гемореологических нарушений с помощью инфузий озонкислородных кристаллоидных растворов.

**Материал и методы.** Согласно поставленным задачам, нами была обследована 151 больная после реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Больные находились на лечении в ГУЗ Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 2006 по 2009 г.г. В зависимости от методов профилактики послеоперационных осложнений все больные были подразделены на две группы. Первую группу (группа сравнения) составили 80 женщин, перенесших реконструкцию груди, которых в послеоперационном периоде лечили по стандартной инфузионной

программе. Вторая группа (основная группа) состояла из 71 пациентки, которым в программу профилактики и лечения послеоперационных осложнений включали внутривенную инфузию озонкислородной смеси. Нами изучено состояние пластичности и вязкости крови при высоких, низких и средних скоростях сдвига. Измерение кажущейся вязкости крови проводилось в ламинарном режиме ротационным микровязкометром МВР – 1. Кровь стабилизировали гепарином (20 ед. на 1 мл крови). Замеры проводились, при температуре 37°С, и не позже, чем через 3 часа после взятия их у пациентов.

Все исследования с медицинским озоном проводились в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ «Техника озонотерапии» [5]. Озон в концентрации 50 мг/л синтезировали генератором «Озон-М-50» (Россия). Содержание озона в растворе составляло  $4,16 \pm 0,14$  мкг/мл. Средняя масса тела больных была в пределах  $72,25 \pm 3,18$  кг. Суточная доза озона в перерасчете на мг/кг массы тела равнялась 0,02. Озонированные растворы вводили в послеоперационном периоде один раз в сутки, внутривенно капельно в объеме 400 мл, ежедневно в течение 7 дней. Критериями эффективности методов явились уменьшение частоты послеоперационных осложнений и потребность в проведении повторных операций. Нами не учитывались такие общехирургические осложнения, как кровотечение, расхождение раны, послеоперационные грыжи и рубцовая деформация.

Данные о распределении больных в зависимости от использованных видов пластики представлены на рис. 1.

**Результаты и их обсуждение.** Учитывая различный объем операций, нами рассмотрено реологическое поведение крови в каждой группе пациентов. Исследовалась вязкость крови при скоростях сдвига 0,17; 1; 10 обратных секунд ( $c^{-1}$ ). У больных в группе сравнения на исходном этапе

наблюдений (I этап) показатели вязкости крови были увеличены при  $0,17 \text{ с}^{-1}$  в 1,5 при  $1 \text{ с}^{-1}$  и  $5 \text{ с}^{-1}$  в 2,2 а при  $10 \text{ с}^{-1}$  2,4 раза по сравнению с нормой. Была увеличена и пластичность крови ( $p < 0,05$ ). При этом предел текучести достигал величины  $0,42 \pm 0,019 \text{ дин/см}^2 \times 10^{-1}$ . Сутки спустя после операции (II этап) сохранялась повышенная вязкость крови, к запредельным цифрам приближался предел текучести. 3 суток спустя после операции (III этап) показатели вязкости крови сохранялись на том же уровне, но по сравнению с показателями нормы были увеличены: при скоростях сдвига  $0,17 \text{ с}^{-1}$  - на 30%, при  $1 \text{ с}^{-1}$  - на 89%,  $5 \text{ с}^{-1}$  - на 82%,  $10 \text{ с}^{-1}$  - на 103%. Предел текучести крови был увеличен на 43%. К пятым (IV этап) и седьмым суткам (V этап) сохранялось повышение вязкости крови

при всех скоростях сдвига. Предел текучести достиг  $0,43-0,38 \text{ дин/см}^2 \times 10^{-1}$ . Указанное состояние можно расценить как синдром реологического неблагополучия в аспекте повышения вязкости крови. Факторами, вызывающими это состояние, являлись сопутствующая патология, основное заболевание, возможный предоперационный стресс [1,4,6,8,11]. Такой гемореологический статус требовал интенсивной коррекции – симптоматической и патогенетической терапии. Рассматривая динамику изменений реологического поведения крови у наблюдаемых больных, можно сделать заключение, что, несмотря на проводимую интенсивную терапию в послеоперационном периоде, сохранялась напряженность в ее текучести и пластичности.

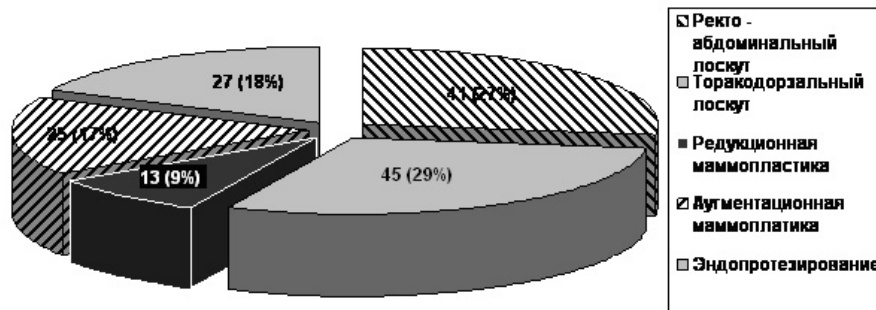


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от использованных видов пластики

У больных основной группы в предоперационном периоде (I этап), как и в контрольной группе, отмечалось существенное снижение текучести крови в системе макро- и микрообращения. Пластичность также была повышена на 16,4%, т.е. предоперационное состояние в гемореологическом аспекте мало чем отличалось от такового у больных первой группы. Сутки спустя после операции имеющаяся гипервязкость снизилась при скоростях сдвига  $0,17 \text{ с}^{-1}$  на 7,2 сП, при  $1 \text{ с}^{-1}$  - на 6,6 сП, при  $5 \text{ с}^{-1}$  - на 6 сП, при  $10 \text{ с}^{-1}$  - на 6,3 сП. Предел текучести уменьшился на  $0,13 \text{ дин/см}^2 \times 10^{-1}$ . Все указанные изменения были достоверными по отношению как к II этапу, так и к исходным данным ( $p < 0,05$ ). Спустя 5 и 7 суток после операции отмечена существенная стабилизация реологических свойств крови (вязкость и пластичность). Более того, при скорости сдвига в  $5$  и  $10 \text{ с}^{-1}$  не отличалась от показателей нормы. Важно и то, что при сравнении результатов с группами больных, которым в профилактике послеоперационных осложнений не использовались озонированные кристаллоиды, вязкость крови и предел текучести были достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшены -  $0,42-0,36 \text{ дин/см}^2 \times 10^{-1}$ .

Одним из основных факторов, влияющих на реологические параметры крови, является концентрация фибриногена в плазме. Увеличение количества фибриногена способствует скоплению клеточных элементов в сосудах микроциркуляции, повышению предела текучести крови [3,5]. В контрольной группе содержание фибриногена в крови на всех этапах было выше нормы и максимального значения достигало спустя сутки после операции -  $7,38 \pm 0,33 \text{ г/л}$ . В основной группе показатель гиперфибриногенемии был значительно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения (рис. 2). Вероятной причиной этого являлись перераспределение и изменение расхода крови в системе микроциркуляции под действием озонированных кристаллоидов. В обеих группах на первом этапе отмечалось снижение тканевого кровотока, что свидетельствовало о наличии микроциркуляторных нарушений. Расход крови в микроциркуляторном русле имел достоверное увеличение у больных основной группы на всех этапах исследования ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

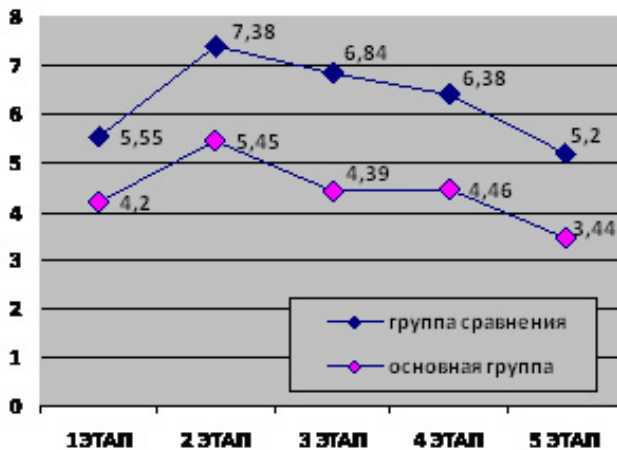


Рис. 2. Динамика фибриногена на этапах исследования (г/л)

Среднее содержание гемоглобина в эритроците определяется соотношением уровня гемоглобина к объему эритроцитов в крови (в определенной степени дилуции крови). Содержание гемоглобина в эритроците у больных основной группы, в

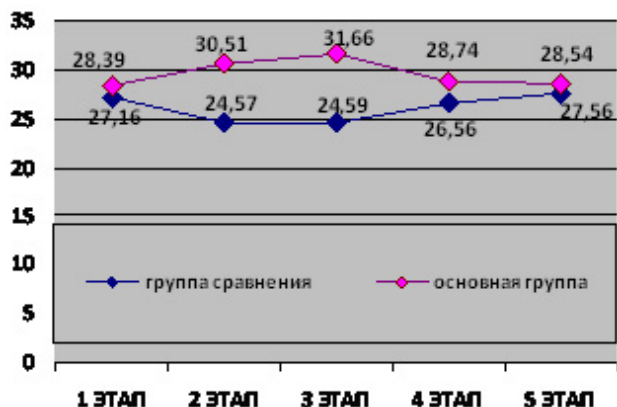


Рис. 4. Содержание гемоглобина в одном эритроците (MCHC, г/л.)

В наших исследованиях имелась возможность определить влияние системной озонотоксигенации на деформируемость эритроцита у больных, перенесших реконструкцию груди (рис. 5). В группе сравнения сутки спустя после операции (II этап) отмечалось повышение внутренней вязкости эритроцита по сравнению с исходными данными, через 3 суток (III этап) она уменьшилась на 6,8%. В отличие от группы сравнения, у больных второй группы выявлено выраженное стабилизирующее действие озонотоксигенации на деформируемость эритроцита. Замечено, что через сутки (II этап) и трое суток спустя после операции (III этап) радиус эритроцита был закономерно увеличен по сравнению с таковым в группе сравнения. На IV

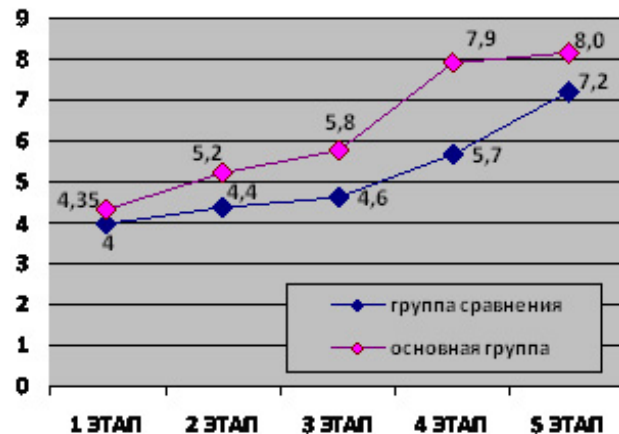


Рис. 3. Динамика периферического кровотока, мл ( $p < 0,05$ )

первые (I этап) и третьи сутки после операции (III этап) было закономерно выше, чем у больных в группе сравнения (рис. 4). На III этапе у больных основной группы также выявлена максимальная концентрация гемоглобина в эритроците.



Рис. 5. Динамика радиуса эритроцита на этапах исследования (MCV, Mк)

и V этапе деформируемость эритроцита в сравниваемых группах стабилизировалась и находилась в пределах  $80,39 \pm 3,67$  и  $85,94 \pm 3,79$ .

После окончания операции снизилось напряжение углекислого газа до 36,91 мм Hg. Уже через сутки (II этап) параметры напряжения углекислого газа стабилизировались до нормальных значений. Наиболее значимые сдвиги имели место в параметрах кислородной емкости крови, буферные основания (BE) и сдвиг буферных оснований экстрацеллюлярной жидкости (ЕВЕ) характеризующие метаболический компонент кислотно-основного состояния (в сравнении с первой группой). Так, после окончания операции отмечался выражен-

ный метаболический ацидоз со снижением ВЕ и сдвигом буферных оснований экстрацеллюлярной жидкости по отношению к исходным данным ( $p < 0,001$ ). Такое состояние требовало метаболической коррекции. В этой связи нами проводилась системная озонотерапия. Известно, что озон, в кристаллоидных растворах, способствует повышению напряжения кислорода в крови [1], а также происходит восстановление дыхательной функции. Инфузия озонированного раствора способствовала нормализации параметров кислотно-основного состояния (КОС) и уже через сутки (II этап) показатели ВЕ и сдвиг ЕВЕ стабилизировались до 1,22 и 1,85 соответственно. В течение всего послеоперационного периода они находились в пределах физиологической нормы (на фоне проводимой системной озонотерапии). Динамика наших наблюдений показала, что сразу после операции отмечалось снижение парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) до 35,27 мм Нг. Через сутки после операции (II этап) существенные изменения претерпел метаболический компонент КОС, при этом ВЕ снизился до  $-3,6$  ммоль/л, а сдвиг буферных оснований экстрацеллюлярной жидкости до  $-3,09$  ммоль/л. Представленные метаболические сдвиги были компенсированными. Метаболический ацидоз сопровождался нарушением дыхательной функции крови, подтверждающим развитие гипоксии смешанного генеза. Напряжение кислорода в крови ( $p\text{O}_2$ ) и насыщение гемоглобина кислородом ( $\text{StO}_2$ ) уменьшились на 12,20% и 3,51%, а кислородная емкость крови снизилась на 12,5%. Ослабление кооперативного взаимодействия Нб и  $\text{O}_2$  увеличивало  $P_{50}$  на 7,55%. Через трое суток после операции (III этап) в крови продолжал преобладать обменный компонент ацидоза. Так, ВЕ был  $-2,56$ , а ЕВЕ  $-2,36$ . Значение (водородный показатель ( $\text{pH}_{\text{мет.}}$ )) превышало  $\text{pH}_{\text{ист.}}$ , составив  $7,318 \pm 0,01$ . Указанные изменения, наблюдаемые в течение 3-х суток послеоперационного периода, требовали компенсации, что и было нами осуществлено с применением ощелачивающих растворов – бикарбоната натрия и трис-буфера. Проведение инфузионной терапии способствовало улучшению метаболического звена КОС и к пятым суткам (IV этап) сохранялась лишь тенденция к уменьшению *basis exicis*, который составил  $-1,3$  ммоль/л, а ЕВЕ  $-1,94$  ммоль/л.

В связи с вышеизложенным, есть основания экстраполировать полученные изменения кислотно-основного и водно-электролитного обмена на локальные изменения, имевшие место в верхней конечности, со стороны которой производилась мастэктомия, имеется в виду наличие отека тканей.

Одним из показателей выраженности отека при одностороннем поражении служит разность окружностей больной и здоровой конечностей, которые измеряли на симметричных участках на 4 стандартных уровнях: верхняя, средняя, нижняя треть плеча и кисти. Для наглядности использовался более объективный критерий – коэффициент асимметрии конечностей (КА), вычисляемый по формуле И.Н. Альбертона [2]:

$$КА = \frac{ОБ - ОЗ}{ОЗ} \times 100,$$

где ОБ – окружность больной конечности, ОЗ – здоровой.

Коэффициент Альбертона (КА) отражает выраженность асимметрии больной конечности относительно здоровой, является объективной характеристикой отека и отражает его динамику в процессе лечения. Предложен более чувствительный критерий, отражающий степень уменьшения отека в динамике болезни – коэффициент «уменьшения» отека [7]. КУО – коэффициент уменьшения отека больной конечности в динамике лечения, КА в ранней реконвалесценции – коэффициент асимметрии конечности в периоде ранней реконвалесценции (к концу лечения).

Нами было изучено изменение показателей отека в основной и группе сравнения. При отеке IV степени конечности КА на уровне верхней и средней трети плеча уменьшался достоверно более значительно ( $p < 0,05$ ) в основной группе больных, чем в группе сравнения. Достоверная разница динамики показателей КА между основной и первой группами больных с IV степенью отека наблюдалась и на уровне нижней трети плеча ( $p < 0,001$ ) и кисти ( $p < 0,05$ ). Достоверная разница динамики показателей КА между основной и первой группами больных с III степенью отека наблюдалась на уровне нижней трети плеча и кисти ( $p < 0,01$ ). При I-II степени отека конечности КА на уровне верхней трети



## SUMMARY

### IMPACT OF NEW TECHNOLOGIES ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN PLASTIC SURGERY OF THE BREAST

Alakbarov J., Potanin V.

*Kazan State Medical Academy, Department of Oncology and Surgery, Tatarstan Republic,  
The Russian Federation; Clinical Oncology Dispanser, Kazan;  
Scientific Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan*

151 patients were examined undergoing breast reconstruction. In all patients after surgery were studied rheology and acid ground state of the blood. Of these 71 patients was performed ozone therapy. This use ozone therapy helps oxygen supple of tissues, a significant decrease in lymphostasis upper limb, increases the oxygen tension in the tissues and blood, normalizes blood flow, more rapidly restores blood lymph and is the prevention post-

operative complications. Frequency of early post-operative complications decreased 2,5 times the number of necrotic autotransplantate – 5 times compared with patients who are in post-operative fluid therapy did not include ozone-oxygenated crystalloid solutions.

**Keywords:** ozone therapy, breast reconstruction, postoperative complications, hemorheology.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алекберов Д.Г., Потанин В.П.

*Казанская государственная медицинская академия, кафедра онкологии и хирургии;  
Клинический онкологический диспансер, Казань, РТ, РФ;  
Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики*

Обследована 151 больная после реконструкции молочной железы. После операции у всех больных изучались данные реологии и кислотно-основного состояния крови. Из них 71 пациентке в послеоперационном периоде была проведена озонотерапия. Использование озонотерапии способствует кислородному обеспечению тканей, уменьшению лимфостаза верхней конечности, увеличивает напряжение кислорода в тканях и

крови, нормализует текучесть крови, более быстро восстанавливает кроволимфообращение, а также является профилактикой послеоперационных осложнений. Частота ранних послеоперационных осложнений уменьшилась в 2,5 раза, количество некрозов аутоотрансплантата - в 5 раз, по сравнению с пациентами который в послеоперационной инфузионной терапии не включали озонотерапию оксигенированных кристаллоидов.

## რეზიუმე

ახალი ტექნოლოგიები ჰემოსტაზისა და სისხლის თხევადი მდგომარეობის კორექციის პროგრამაში ძუძუს პლასტიკური ქირურგიის წარმოებისას

დ. ალექბეროვი, ვ. პოტანინი

ყაზანის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, ონკოლოგიისა და ქირურგიის კათედრა;  
კლინიკური ონკოლოგიური დისპანსერი, ყაზანი, თრ, რფ; ჯანდაცვის სამინისტროს  
ფილტვების დაავადებების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანის რესპუბლიკა

151 ავადმყოფს ჩაუტარდა ძუძუს რეკონსტრუქცია. ოპერაციის შემდგომ ყველა ავადმყოფს

ჩაუტარდა რეოლოგია და განესაზღვრა სისხლის მჟავა-ტუტე მდგომარეობა. მიღებული

შედეგები ცხადყოფენ, რომ ოპერაციის შემდგომი გართულებების პროფილაქტიკაში ოზონოქსიგენაციის ეფექტი რეალიზდება უპირატესად ნაადრევი პოსტოპერაციული

გართულებების შემთხვევების შემცირების ხარჯზე 2,5 ჯერ, ხოლო სისხლმომარაგების შეუქცევადი დარღვევებით გადანერგილ ქსოვილებში – 5 ჯერ.

---

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Шелия Г.П., Чавчидзе А.Т.

*Государственный университет Ак. Церетели, Кутаиси, Грузия*

Подростковый возраст сочетает в себе два ряда процессов: натуральный - биологическое созревание организма, включая половое созревание и социальный ряд - процессы обучения, воспитания, социализации. Эти процессы взаимосвязаны, однако не синхронны: различны темпы физического и психического развития, а также существуют большие внутренние диспропорции. Еще больше вариаций в психике. Многочисленные исследования указывают, что с социальным созреванием дело обстоит гораздо сложнее в условиях трансформации социально-культурных норм и традиций, изменений в стиле и образе жизни молодежи [4,6].

В последнее десятилетие в различных странах мира проведены исследования с целью изучения особенностей становления и реализации репродуктивной функции у девушек-подростков. Полученные данные свидетельствуют о снижении у них индекса здоровья, увеличении частоты гинекологических заболеваний, об отклонениях в физическом и половом развитии, изменениях сексуального и репродуктивного поведения [1-4,7].

Несмотря на схожесть выводов, результаты проведенных исследований [3,4,7] убедительно свидетельствуют о существенных различиях становления репродуктивной системы и состояния репродуктивного здоровья девушек – подростков разных стран и регионов. Вышеизложенное диктует необходимость изучения особенностей полового развития и репродуктивного поведения

популяции современных юных женщин Грузии и выявления медицинских и социальных аспектов их поведения, что и явилось целью настоящего исследования.

**Материал и методы** Программа исследования состояла из 2-х этапов: на I этапе с целью изучения репродуктивного поведения, особенностей становления репродуктивной функции, условий и образа жизни была сформирована группа из 825 девушек – подростков (учащиеся 10-12 классов общеобразовательных школ, студенты 1-2 курсов университета). Отбор респондентов был случайным.

Девушки-подростки, после получения их согласия на участие в исследовании, были подвергнуты комплексному социально-психологическому исследованию путем анонимного анкетирования. Вопросы были адаптированы для заполнения девушек-подростков, составлены четко и кратко. На втором этапе исследования проведено более углубленное клинико - эпидемиологическое исследование в «Центре женского здоровья» г. Кутаиси за период 2005-2010 г.г. Проводилась клиническая антропометрия девушек-подростков (n=136) по унифицированной методике [2]. Проведены антропометрические исследования по 11 показателям (рост и масса тела, индекс массы тела, длина тела сидя, окружность грудной клетки, межакромиальный размер, длина ноги от большого вертела до пола, половое развитие, характер становления менструальной функции) и УЗИ органов малого таза. Данные, полученные



при антропометрии и УЗИ, сравнивали с нормативными показателями [2,7].

После внесения результатов в базы данных проведена статистическая обработка материала (с использованием программы Excel 7.0 и Statgafics 5.0). Достоверность различия результатов определяли с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Социальному анкетированию подверглись 961 девушек. По возрасту респонденты распределились следующим образом: 13-14 лет - 248 (25,8%) девушек, 15-16 лет - 518 (53,9%), 17-18 лет – 195 (20,3%).

Так как образ жизни подростков оказывает непосредственное влияние на показатели их здоровья, в отличие от опосредованного воздействия других социальных факторов [3,4], было интересно получить аналитическую информацию об отношении подростков к их здоровью.

Судя по ответам 802 (83,5%) респондентов на вопрос согласны ли они с утверждением «твое здоровье в твоих руках», 79 (8,2%) - категорически против, 80 (8,3%) - не верят, что это так. На вопрос «считаешь ли ты, что здоровье человека в детстве и в молодости отражается на его здоровье, когда он становится взрослым?» - 689 (71,7%) ответили «да», 86 (8,9%) - «нет» и 187 (19,5%) «не знаю».

Ранжируя в порядке значимости факторы, в наибольшей степени влияющие на состояние здоровья, подростки на первое место поставили «наследственность», затем «образ жизни», а затем поочередно – «состояние окружающей среды», «качество медицинского обслуживания», «социальные условия» и «климат».

На вопрос «как бы ты оценил состояние собственного здоровья» - 410 (42,7%) подростков ответили «очень хорошее», 438 (45,6%) - «хорошее», 88 (9,2%) - «плохое», и 24 (2,5%) - «очень плохое». С точки зрения субъективных ощущений 263 (27,4%) опрошенных признали себя худыми, свой вес нормальным - 517 (53,8%); уверены, что их вес превышает норму – 175 (18,2%), слишком полными назвали себя 6 (0,6%). На вопрос «соблюдаешь ли ты диету, чтобы похудеть?» 275 (28,6%)

респондентов ответили «да», «нет, но я в ней нуждаюсь» - 218 (22,7%) и «нет» - 468 (48,7%). Опрос показывает, что использование диеты напрямую связано с субъективной оценкой подростками собственного веса.

56% опрошенных занимается физкультурой и спортом. 44% подростков спортом не занимаются.

Трудно судить об объективности ответов на данный вопрос, но показательно отношение подростков к личной гигиене. Судя по ответам, 611 (63,6%) купаются (принимают душ) один раз в день, 69 (7,2%) - дважды и 281 (29,2%) - раз в несколько дней. 127 (13,2%) юных женщин признались, что курят сигареты, 71 (7,4%) - не курят, но курили в прошлом и 763 (79,4%) - не курят и никогда не курили. 935 (97,3%) опрошенных утверждали, что наркотиками не пользовались и не пользуются, 25 (2,6%) девушек-подростков сообщили, что наркотиками не пользуются, однако пробовали. Можно предположить, что ввиду нежелания огласки часть респондентов скрыла истинную ситуацию, так как, полученные нами данные значительно занижены в сравнении с литературными.

На наше предложение оценить в баллах (от одного до пяти) уровень тревоги и психического напряжения 185 (19,3 %) подростков поставили себе оценку «1», 200 (20,8%) - «2», 330 (34,3%) - «3», 200 (20,8%) - «4» и 46 (4,8%) - «5».

На вопрос «пользуешься ли ты противозачаточными средствами?» 116 (12,1%) ответили: «да, всегда», 156 (16,2%) - «да, иногда»; «нет, мне это не надо» - 473 (49,2%); «нет, я не знаю как ими надо пользоваться» - 37 (3,9%); «тяжело ответить на этот вопрос» - 179 (18,6%).

Анализ экстрагенитальной заболеваемости по анамнезу свидетельствует, что 711 (74%) девочек и девушек перенесли детские вирусные инфекции. Среди респондентов обнаружен также высокий показатель различных заболеваний: органов пищеварения - у 112 (11,7%), органов дыхания - у 96 (10%) девушек. Заболевания щитовидной железы – 77 (8%). У каждой третьей (38%) выявлено нарушение менструальной функции. Воспалительные заболевания

гениталий выявлены в 324 (33,7%) случаях; у девушек, не живущих половой жизнью частота воспалительных гинекологических заболеваний обнаружена в 2 раза меньшем количестве, чем у сексуально активных сверстниц.

Средний возраст менархе у 767 (79,8%) девочек составил  $12,3 \pm 0,1$  года. Менструальный цикл в течение первых 12 мес. установился у 102 (10,6%) обследованных, спустя 12 мес. – у 259 (27%), не установился на момент исследования у 174 (18,1%). Средняя продолжительность менструации составила  $5,0 \pm 0,1$  дней, с интервалом  $27,9 \pm 0,4$  дней. Обследование выявило соответствие показателей роста и массы тела девочек.

Средние размеры таза были меньше нормы на 0,5-1,5 см, что позволяет отнести этих девочек к группе риска по развитию в будущем узкого таза. У каждой четвертой (25,7%) обследованной девушки выявлена задержка формирования молочных желез.

110 (11,4%) девушек-подростков по данным наших исследований состояли в браке. Из них детей имели 92 (9,6%). У 182 (18,9%) беременность завершилась абортom. Причиной, послужившей основанием прерывания беременности, у большинства являлось положение вне брака. Известно, что соотношение абортов и родов, применение методов контрацепции, по сути, определяются репродуктивным поведением и репродуктивными установками у подростков [5,6].

По результатам наших исследований удельный вес девушек, планирующих свою жизнь без детей, составляет  $1,2 \pm 0,6\%$ , каждая 3 из 4 девушек ( $74,8 \pm 2,5\%$ ) в идеале представляют семью с двумя детьми,  $12,3 \pm 1,9\%$  - с тремя детьми.  $87,1 \pm 1,9\%$  девушек согласны иметь только одного ребенка.

Изучение отношения молодого поколения к институту семьи выявило, что традиционные представления о жизненном устройстве не претерпели кардинальных изменений. Абсолютное большинство девушек ( $97,9 \pm 0,8\%$ ) считают, что ребенок должен родиться в семье. Авторитет семьи среди лиц молодого поколения остается высоким и, несмотря на пропаганду СМИ свободных полигамных отношений, по-прежнему для абсолютного большинства девушек-подростков семья является идеальным устройством личной жизни.

В качестве основного фактора, влияющего на ограничение численности семьи, 623 (64,8%) девушек указали на социальные трудности (низкий уровень жизни, неуверенность в будущем, угроза безработицы).

Данные особенностей сексуального и контрацептивного поведения обследованных девушек согласуются с данными других авторов [1-6] и показывают, что фактическими источниками для получения девушками – подростками информации по вопросам репродуктивного здоровья, профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и аборта, являются подруги, друзья (54,7%), СМИ (21,4%) и медработники (10,9%). Школу и университет источником информации назвали всего 50 (5,2%) девушек, родителей – 75 (7,8%).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют об изменениях репродуктивных установок современной молодежи, которая в течение ближайшего десятилетия ответственна за демографическое состояние страны. Таким образом, создавшаяся ситуация ставит перед необходимостью усиления работы по пропаганде среди подростков здорового образа жизни, повышения их образовательного уровня по вопросам репродуктивного здоровья, проведения целенаправленных профилактических мероприятий для сохранения и улучшения здоровья девушек-подростков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ქალთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კვლევა საქართველოში, თბილისი 2005; 203-235
2. Дедов И.И., Семечева Т.В. Половое развитие детей: норма и патология. М.: 2004; 27-35.
3. Довганенко Р.С. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приполярья. Акушерство и гинекология 2008; 1: 53-58.
4. В мире подростка. Под ред. Багалева А.А. М: Медицина; 2008: 13-25.
5. Сандлер М., Рубанович В. Подростки: отношение к здоровью и сексуальная культура. Израиль: 2008; 90.
6. Jeccor R., Liyidfy J., Costf F. Beyond adolescence: behavior problems and young adult development. Cambridge University: 2009; 57-63.
7. Harrison P., Beebe T., Park E. The adolescent health review: a brief, multidimensional screening instrument. J Adolescent Helth 2001; 29(2): 163-165.

## SUMMARY

### FEATURES OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT AND REPRODUCTIVE BEHAVIOUR IN FEMALE ADOLESCENTS

Shelia G., Chavchidze A.

*Ak. Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia*

Assessment of adolescent's reproductive behaviour, identification of the factors affecting this kind of behavior, represented the main goal of the study.

Comprehensive examination (n=136) and interviewing (n=825) was made in female adolescents aged 14 to 19 years (randomly formed via continuous selection).

Information of the state of their health, their attitude towards child – bearing and their risky habits have been evaluated. Under the present conditions, the development of the reproductive system in female adolescents is characterized by the high frequency of menstrual irregularities (24,7%), the delayed formation of the bone pelvis (25,2%) the trend for retarded development of secondary sexual characters (12,3%), the high prevalence of chronic extra genital diseases.

Thus, the results of the given study proves that reproductive disorders develop under the influence of a complex of sociomedical factors and lifestyle; They predetermine reproductive abnormalities, inadequate reproductive behaviour, the low standard of knowledge of contraception.

**Keywords:** reproductive behaviour, sexual and reproductive health, female adolescents, contraception.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Шелиа Г.П., Чавчидзе А. Т.

*Государственный университет Ак. Церетели, Кутаиси, Грузия*

Целью исследования явилось изучение особенностей репродуктивного поведения девушек-

подростков и факторов, влияющих на изменение данного поведения.

Социологический опрос (n=825) и комплексное обследование ((n=136) девушек в возрасте от 14 до 19 лет позволило выявить необходимую информацию о состоянии их здоровья, отношении к деторождению и поведенческих привычках, входящих к группе риска.

Становление репродуктивной системы девушек – подростков в современных условиях характеризуется задержкой формирования костного таза (25,2%), тенденцией к задержке развития вторичных половых признаков (21,2%), высокой частотой нарушений менструального цикла (12,3%) и широкой распространенностью хронических экстрагенитальных заболеваний.

Результаты исследований позволили установить, что нарушения репродуктивного здоровья девушек-подростков формируются под влиянием комплекса медико-социальных факторов и образа жизни, что предопределяет нарушение состояния их репродуктивного здоровья и неадекватное поведение. Результаты исследования диктуют необходимость усиления работы среди молодежи по вопросам репродуктивного здоровья и проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

## რეზიუმე

მოზარდი გოგონების ფიზიკური, სქესობრივი განვითარების და რეპროდუქციული ქცევის თავისებურებები

გ. შელია, ალ. ჩავჩიძე

აკ. წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

მოზარდი გოგონების რეპროდუქციული ქცევის თავისებურებების შესწავლა და იმ ფაქტორების განსაზღვრა, რომლებიც ქცევის ცვლილებებზე ახდენენ გავლენას, მეტად აქტუალურია და წარმოადგენს სტატის ავტორთა კვლევის მიზანს. 14-16 წლის ასაკის გოგონების სოციოლოგიური გამოკითხვისა (n=825) და კომპლექსური გამოკვლევის (n=136) შედეგად გამოვლინდა როგორც მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობა და შობადო-

ბისადმი დამოკიდებულება, ასევე რისკის შემცველი ქცევითი ჩვევები. დადგინდა, რომ მოზარდი გოგონების რეპროდუქციული სისტემის ჩამოყალიბება მიმდინარეობს ქრონიკული ექსტრაგენიტალური დაავადებების ფონზე, ხასიათდება მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების (21,2%) და მენჯის ფორმირების პროცესის (25,2%) შეფერხებით,

მენსტრუალური ციკლის დარღვევის მაღალი სიხშირით (12,3). კვლევით მიღებული შედეგები ცხადყოფს, რომ მოზარდი გოგონების რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დარღვევა ფორმირდება კომპლექსური მედიკო-სოციალური ფაქტორებისა და ცხოვრების წესის ზეგავლენით, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს არაადეკვატურ რეპროდუქციულ ქცევას.

---

## ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕНТАЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Алиев Р.С., Агаев Ф.Ф., Алиева Л.П.

*Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики*

Хроническое легочное сердце и развивающаяся правожелудочковая сердечная недостаточность остаются наиболее частыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы при туберкулезе легких [1,3-6]. Легочно-сердечная недостаточность занимает ведущее место среди непосредственных причин смерти больных туберкулезом легких [2,6].

В терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных туберкулезом легких применяют, в основном, препараты, действие которых направлено на снижение давления в легочной артерии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора, антагонисты кальция [2,5]. Однако очевидность патогенетической роли системы гемостаза в формировании хронического легочного сердца (ХЛС) и прогрессировании недостаточности кровообращения диктует необходимость использования корректоров гемостаза в сочетании с этиотропной терапией. В связи с этим, применение трентала, с нашей точки зрения, заслуживает внимания.

Целью исследования явилось изучение влияния трентала на показатели системы гемостаза у больных с хроническим легочным сердцем в зависимости от степени недостаточности кровообращения.

**Материал и методы.** Нами обследованы 80 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным ХЛС и недостаточностью кровообращения, получивших лечение в НИИ легочных заболеваний и противотуберкулезном санатории. Больные были разделены на две группы: 47 пациентов с ХЛС в фазе компенсации составили I группу; во II группу вошли 33 пациента с ХЛС в фазе декомпенсации. Больные каждой из групп в зависимости от проводимого лечения методом случайного выбора были разделены на две подгруппы (А и Б). В IA подгруппе количество больных составило 25, во IА – 19. В А подгруппах больные, помимо базисной терапии, получали трентал в суточной дозе 0,6 г в 3 приема в течение 4 недель. Больные подгруппы IB (n=22) и IIБ (n=14) получали только базисную терапию (химиотерапию, бронхолитики, отхаркивающие препараты, сердечные гликозиды, вазолитики, диуретики – при наличии отеков). Контрольные исследования проводили до и после лечения.

Исследование гемостаза включало определение количества тромбоцитов, спонтанной агрегации тромбоцитов, их дезагрегационной активности, фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, антитромбина III, общей фибринолитической активности, продуктов деградации фибрина и фибриногена.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования больных IA подгруппы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика показателей системы гемостаза у больных с компенсированным ХЛС в зависимости от вида терапии

Показатели	Группы больных	Больные компенсированным ХЛС (I группа) n=47			
		Базисная терапия+трентал (IA) n=25		Базисная терапия (IB) n=22	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л		253±11,41	228±12,01 p>0,05	251±11,23	248±10,49 p>0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		31,95±1,50	22,65±1,40 p<0,05	32,01±1,47	33,00±1,48 p>0,05
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %		11,06±0,94	17,02±0,98 p<0,05	11,07±0,96	11,34±0,98 p>0,05
Фибриноген, г/л		3,47±0,20	2,88±0,16 p<0,05	3,44±0,19	3,40±0,16 p>0,05
Фибриноген Б, г/л		5,40±0,41	3,79±0,60 p<0,05	5,42±0,41	5,47±0,45 p>0,05
Фибрин-мономеры, г/л		1,95±0,12	1,40±0,96 p<0,05	1,97±0,13	1,93±0,11 p>0,05
Антитромбин III, %		74,1±4,9	75,8±4,1 p>0,05	74,2±4,8	74,3±4,3 p>0,05
Общая фибринолитическая активность, мин.		232,0±9,1	176±10,2 p<0,05	229,0±9,2	223,0±9,4 p>0,05
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л		0,63±0,12	0,39±0,09 p<0,05	0,63±0,12	0,62±0,10 p>0,05

Из таблицы 1 явствует, что у больных IA подгруппы на фоне терапии, включавшей трентал, наблюдалась положительная динамика большинства изучаемых показателей системы гемостаза. Спустя 4 недели лечения отмечалось значительное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 29,1%; способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации к концу периода наблюдения – на 53,9%. Следует отметить существенное снижение активности внутрисосудистого свертывания спустя 4 недели применения трентала, на что указывает достоверное уменьшение в кровотоке фибриногена Б, фибрин-мономерных комплексов на 28,2% в сравнении с соответствующими показателями до лечения. Кроме того, в результате применения трентала наблюдалось снижение содержания фибриногена в кровотоке больных ХЛС на 17,0%. Важно обратить внимание на статистически значимое увеличение общей фибринолитической активности на 24,1% спустя 4 недели после лечения тренталом. К концу периода наблюдения выявилось

снижение содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в кровотоке больных IA подгруппы на 38,1%.

В таблице 1 показана также динамика показателей системы гемостаза у больных компенсированным ХЛС на фоне базисной терапии. Из этой таблицы явствует, что у больных IB подгруппы, получавших только базисную терапию, к концу периода наблюдения на фоне клинического улучшения статистически достоверного изменения ни одного из изучаемых показателей гемостаза не отмечалось.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном воздействии трентала как на сосудисто-тромбоцитарный, так и плазменный гемостаз у больных компенсированным ХЛС и позволяют заключить, что в результате лечения тренталом состояние системы гемостаза у больных IA подгруппы к концу периода наблюдения характеризуется наличием хронического компенсированного

ДВС-синдрома в общем кровотоке, тогда как у больных ИБ подгруппы, получавших только базисную терапию, по-прежнему, диагностировался ДВС-синдром в стадии умеренной декомпенсации.

Анализ результатов динамики показателей системы гемостаза на фоне применения трентала у больных ХЛС в фазе декомпенсации представлен в таблице 2. Из таблицы следует, что у больных ПА подгруппы к концу периода наблюдения отмечались достоверные изменения только со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Отмечалось уменьшение спонтанной агрегации тромбоцитов на 28,8%, увеличение способности тромбоцитарных агрегатов к де-

агрегации на 32,1%. Все остальные изучаемые показатели гемостаза в результате лечения тренталом статистически достоверно не изменялись, что указывает на отсутствие компенсаторных реакций со стороны других звеньев гемостаза в ответ на проводимую терапию. Вместе с тем, наблюдалась тенденция к увеличению общей фибринолитической активности (308±8,7 мин. и 278±8,9 мин. до и после лечения соответственно), что указывает на тенденцию к снижению активности внутрисосудистого свертывания под действием трентала. У всех больных ИБ подгруппы, получавших только базисную терапию, не отмечено тенденции к изменению ни одного из изучаемых показателей системы гемостаза.

Таблица 2. Динамика показателей системы гемокоагуляции у больных декомпенсированным ХЛС в зависимости от вида терапии

Показатели	Группы больных	Больные декомпенсированным ХЛС (II группа) n=33			
		Базисная терапия+трентал(ПА) n=19		Базисная терапия (ИБ) n=14	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л		268±11,43	253±11,41 p>0,05	265±11,39	258±12,00 P>0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		26,18±1,50	18,65±1,40 p<0,05	26,14±1,54	27,78±1,24 P>0,05
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %		10,81±1,09	14,28±0,98 p<0,05	10,85±1,11	11,38±0,88 P>0,05
Фибриноген, г/л		3,12±0,15	2,76±0,11 p>0,05	3,10±0,13	3,00±0,11 P>0,05
Фибриноген Б, г/л		4,87±0,43	4,91±0,51 p>0,05	4,73±0,45	4,761±0,54 P>0,05
Фибрин-мономер, г/л		1,97±0,14	2,06±0,18 p>0,05	1,98±0,12	2,03±0,14 P>0,05
Антитромбин III, %		62,3±6,0	60,2±6,1 p>0,05	62,0±5,9	61,2±5,4 P>0,05
Общая фибринолитическая активность, мин		308±8,7	278±8,9 p>0,05	306±9,0	279±9,1 P>0,05
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л		0,31±0,02	0,31±0,03 p>0,05	0,31±0,02	0,31±0,03 P>0,05

Анализ полученных в результате исследований данных позволяет заключить, что с целью коррекции нарушений микрогемодиализации и предотвращения развития декомпенсации кровообращения целесообразно включение трентала в схему лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и компенсированным ХЛС. Применение трентала у больных компенсированным ХЛС приводит к изменению качественной характеристики состояния системы гемостаза – развитию стадии компенсации хронического

ДВС-синдрома. Ограниченный характер корректирующего воздействия трентала на состояние системы гемостаза у больных ХЛС в фазе декомпенсации свидетельствует о необходимости назначения препарата до появления признаков развития недостаточности кровообращения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А. Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообра-

- шения и дыхания у больных туберкулезом легких. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Казань: 1991.
2. Дитятков А. Е. Лечение и профилактика сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких препаратами, действующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2001.
3. Ершов А.Е., Евстафьев Ю.А. Хроническое легочное сердце у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 1996; 5: 47-49.
4. Каминская Г.О., Серебряная Б.А., Мартинова Е. Исследование тромбоцитарной и плазменной систем гемостаза у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 2006; 7: 54-57.
5. Кремер О.В. Хроническое легочное сердце в клинике туберкулеза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1993.
6. Уткин М.М. Анестезиологическое и реанимационное обеспечение фтизиохирургических операций у больных с хроническим легочным сердцем и легочными кровотечениями. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2004.
7. Чуканов В. И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания. Русский мед. журнал 2001; 9(21): 954 – 959.

## SUMMARY

### USE OF TRENTAL FOR CORRECTION OF DISORDERS IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH FIBRO-CAVERNOUS TUBERCULOSIS AND CHRONIC PULMONARY HEART

Aliyev R., Agayev F., Aliyeva L.

*Scientific Research Institute of Respiratory Diseases  
Ministry of Health of Azerbaijan, Baku*

The effect of trental on hemostasis system depending on the degree of heart failure was studied in patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis complicated by chronic pulmonary heart disease. Established the desirability of placing trental in the treatment regimen of patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis and compensated CPHD in order to correct violations of the microcirculation and prevention of circulatory decompensation.

**Keywords:** system of hemostasis, fibro-cavernous tuberculosis, fibrocavernous pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary heart.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕНТАЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Алиев Р.С., Агаев Ф.Ф., Алиева Л.П.

*Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики*

Изучено влияние трентала на систему гемостаза у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным хроническим легочным сердцем (ХЛС) с учетом степени недостаточности кровообращения. Установлена целесообразность включения трентала в схему лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и компенсированным ХЛС с целью коррекции нарушений микрогемодинамики и предотвращения развития декомпенсации сердечно-сосудистой системы.

## რეზიუმე

ტრენტალის გამოყენება ჰემოსტაზის სისტემაში დარღვევების კორექციისათვის ფიბროზო-კავერნოზული ტუბერკულოზით და ქრონიკული ფილტვისმიერი გულით ავადმყოფებში

რ. ალიევი, ფ. აღაევი, რ. ალიევა

*ჯანდაცვის სამინისტროს ფილტვების დაავადებების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანის რესპუბლიკა*

შესწავლილია ტრენტალის მოქმედება ჰემოსტაზის სისტემაზე ქრონიკული ფილტვისმიერი გულით (ქფვ) გართულებული ფიბროზო-კავერნოზული ტუბერკულოზით დაავადებულთა შორის გულ-სისხლძარღვთა სისტემის უკმარისობის ხარისხის გათვალისწინებით. დადგენილია, რომ ფიბროზო-კავერნოზული ფორმის ფილტვების ტუბერკულოზით დასნეულებულთა მკურნალობის სქემაში მიზანშეწონილია ტრენტალის ჩართვა, როდესაც ქფვ კომპენსირებულ ხასიათს ატარებს, რაც მიკროჰემოდინამიკის კორექციის გზით შეუწყობს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში დეკომპენსაციის თავიდან აცილებას.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н., Джибладзе К.М.

*Республиканская клиническая больница, Батуми, Аджарская АР, Грузия*

За последние годы по всему миру отмечены серьезные вспышки заболеваемости свиным гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), которые характеризовались быстрым распространением и развитием тяжелых респираторных осложнений, в частности, острого повреждения легких (респираторный дистресс-синдром легких). Заболевание сопровождается относительно высокой смертностью.

К ноябрю 2009 года в мире зарегистрировано около 400000 лабораторно подтвержденных случаев пандемического (т.н. свиного) гриппа А(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Во Всемирную Организацию Здравоохранения поступили сообщения о свыше 4735 случаях летальных исходов, большинство которых были обусловлены тяжелой вирусной пневмонией с быстрым развитием острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома (Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome-ALI/ARDS).

В Грузии заболевание начало распространяться поздней осенью 2009 года. Клинические симптомы заболевания такие же как у человеческого обычного гриппа, однако течение заболевания может варьировать от бессимптомного гриппа до тяжелой пневмонии, которая часто завершается летально. Свиной грипп развивается как сезонные или другие острые респираторные инфекции и характеризуется следующими признаками: общей слабостью, повышением температуры, болью в горле, кашлем, насморком и головной болью. Часто отмечается рвота и диарея.

В некоторых случаях течение заболевания принимает фульминантный характер [3-5,8]. В 50-80% тяжелых случаев заболеваний у больных наблюдались сопутствующие патологии: хронические заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, беременность, иммуносупрессия и т.д. [5]. Наиболее часто причиной поступления больных в отделения интенсивной терапии указывается вирусная пневмония с тяжелой прогрессирующей гипоксемией и двусторонней тотальной альвеолярной инфильтрацией

при рентгенографическом исследовании легких. При эпидемии обычного сезонного гриппа заболевает около 5-15% и при этом погибает в мире 250000-500000 больных. Следует вспомнить, что эпидемия 1918-1919 г.г. (испанка) привела к гибели почти 40-50 миллионов человек, а азиатский грипп в 1957 г. вызвал гибель почти 2 миллионов. В 1968 г. т.н. гонконгский грипп унес приблизительно 1 миллион жизней во всем мире, что свидетельствует о глобальной потенциальной опасности распространения гриппозной инфекции [2,4,5,9,10].

Бурное и массовое развитие заболевания гриппом А(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) и высокая смертность, естественно, диктует необходимость своевременного анализа накопленного опыта с целью изыскания наиболее эффективных методов лечения.

Целью исследования явился анализ клинического течения гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии Батумской Республиканской клинической больницы за 2009-2011 г.г. и используемых методов лечения.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в Республиканской клинической больнице г. Батуми в 2009-2011 г.г. Наблюдались 94 пациентов, поступивших с диагнозом свиного гриппа со всего региона Аджарии, которые ввиду тяжести заболевания проходили лечение в отделении интенсивной терапии и получали общепризнанную программу интенсивной терапии, исследования и мониторинга. Больные были разделены на 4 группы: I группа - до 25 лет, II группа - 25-45 лет, III группа - 45-65 лет, IV группа - 65 лет и старше (диаграмма 1). Определение ферментов AST, ALT и содержания общего билирубина проводили посредством „Reflotron plus” (Roche). Забор крови из вены осуществлялся сразу при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии и 48 часов спустя после начала интенсивной терапии. Распределение пациентов по возрасту представлено на диаграмме 1.



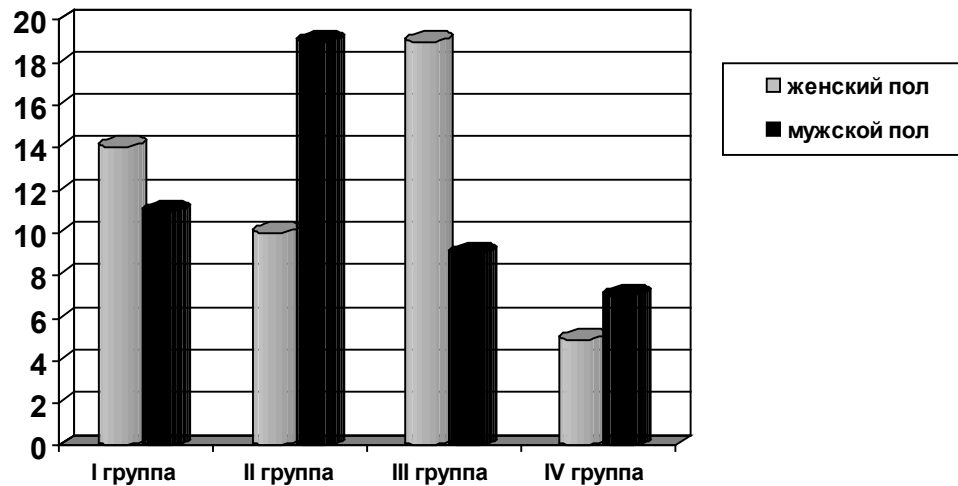


Диаграмма 1. Распределение по возрасту пациентов, инфицированных свиным гриппом А ( $H_1N_1$ ), в Республиканской клинической больнице в 2009-2011 г.г.

**Результаты и их обсуждение.** В 2009-2011 г.г. в больницу поступили 94 пациента, инфицированных свиным гриппом, в основном, в возрасте от 25 до 65 лет (диаграмма 1).

В 2009-2010 г.г. в больницу поступили 69 больных гриппом А ( $H_1N_1$ ). Первый пациент с диагнозом грипп А ( $H_1N_1$ ) поступил в республиканскую клиническую больницу 7.12.2009, а последний - 15.02.2010. Из 16 госпитализированных в отделение интенсивной терапии 11 пациентов были переведены на искусственную вентиляцию легких. Умерли 7 пациентов, из них 5 из II группы и 2 пациента – из III.

В 2011 году в больницу поступили с гриппом А ( $H_1N_1$ ) 25 пациентов. Из них 4 проходили лечение в отделении интенсивной терапии (из них 3 женского и 1 мужского пола). В 2011 году болезнь охватывает промежуток времени от 19.01.2011 до 30.03.2011. Из поступивших в отделение интенсивной терапии только 1 пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

В 2009-2010 г.г. пациенты в Республиканской клинической больнице по возрасту распределились следующим образом: I группа - 20 пациентов, II группа - 22 пациента, III группа - 21 пациента, IV группа - 6 пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных свиным гриппом А ( $H_1N_1$ ), поступивших в Республиканскую клиническую больницу за 2009-2010 г.г. с учетом возраста и пола

Пол \ Группы	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
	до 25 лет	26-45	46-65	65 лет и старше	
Женский	10	7	14	3	34
Мужской	10	15	7	3	35

В 2011 году пациенты в Республиканской клинической больнице по возрасту распределились следующим образом: I группа - 5 пациентов, II

группа - 7 пациентов, III группа - 7 пациентов, IV группа - 6 пациентов (таблица 2).

Таблица 2. Распределение пациентов, заболевших свиным гриппом А ( $H_1N_1$ ) и поступивших в Республиканскую клиническую больницу в 2011 г. с учетом возраста и пола

Пол \ Группы	I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
	до 25 лет	26-45	46-65	65 лет и старше	
Женский	4	3	5	2	14
Мужской	1	4	2	4	11

За 2009-2011 г.г. в отделение интенсивной терапии госпитализированные больные распределились по возрасту следующим образом: I группа - 4 пациента,

II группа - 9 пациентов, III группа - 7 пациентов, пациентов IV группы не было в отделении интенсивной терапии (диаграмма 2).

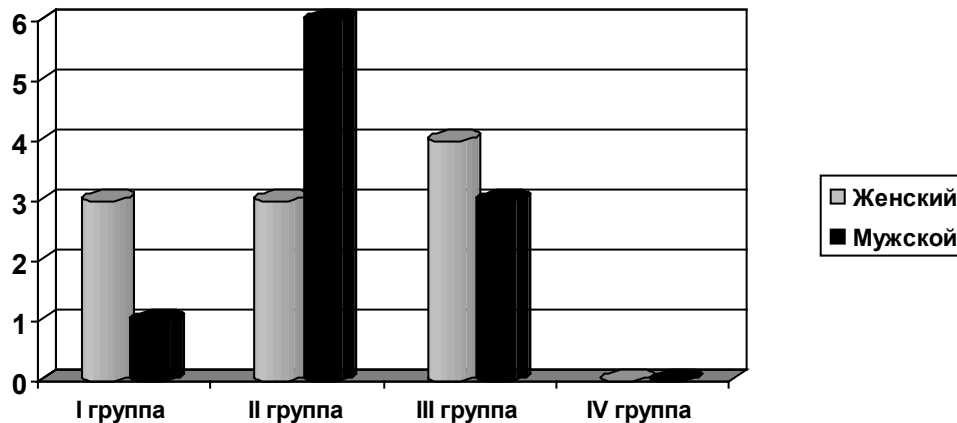


Диаграмма 2. Распределение по возрасту пациентов со свиным гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), находившихся в отделении интенсивной терапии за 2009-2011 г.г.

В 2009-2010 г.г. в силу тяжести состояния 16 пациентов перевели в отделение интенсивной терапии (7 женского и 9 мужского пола). Из них 11 пациентов были переведены на искусственную вентиляцию легких. Умерли 7 (43,8%) пациентов, из них 5 из II группы и 2 - из III.

В 2011 г. ввиду тяжести состояния 4 пациента перевели для лечения в отделение интенсивной терапии (3 женского и 1 мужского пола). Из них 1 пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Погиб 1 пациент, который относился к II возрастной группе (смертность 25%).

Таким образом, в период с 7.12.2009 по 30.03.2011 г.г. в больницу поступили 94 пациента с гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Диагноз был верифицирован экспресс методом при поступлении, а затем подтвержден полицепной реакцией. Из них в силу тяжести состояния в отделение интенсивной терапии переведено 20 пациентов. Основные жалобы при поступлении были нарастающая одышка, гипертермия, кашель, миалгии, прогрессирующая слабость. Нарастающая быстро прогрессирующая гипоксемия, проявляющаяся в тахипное, была основным показанием для перевода в отделение интенсивной терапии. Среднее количество дней до госпитализации пациента в больницу составило 5,75, что является большим сроком и требует отдельного анализа. Среднее количество дней до госпитализации в отделение интенсивной терапии составило 6,75. Среднее количество койко-дней в отделении интенсивной терапии - 6,6. Из погибших самый большой возраст - 53 года. Среди умерших среднее число койко-дней составило 3,3.

В 2009-2011 г.г. практически у всех умерших пациентов в анамнезе отмечены сопутствующие болезни: сахарный диабет, туберкулез легких, беременность, положительный маркер на вирус С-гепатита, хроническая сердечная недостаточность с эпизодами кардиальной астмы, перманентная форма мерцательной аритмии, декомпенсированный цирроз печени, митральный стеноз, высокий индекс массы тела (индекс Кетле).

М. Patel и др. [8] обнаружили этнические особенности заболеваемости гриппом А(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). В частности, представители азиатской группы заболевали гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) чаще, что, по их мнению, может быть связано с дефицитом витамина D.

В 2009-2010 г.г. смертность больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, составила 43,8%, что соответствует данным других авторов [4,5,8]. Общая смертность по больнице - 10,1%. Все умершие пациенты принадлежали к грузинской национальности. Всем умершим требовалась инотропная поддержка.

В 2009-2011 г.г. из 20 госпитализированных в отделение интенсивной терапии 12 пациентов были переведены на искусственную вентиляцию легких. Из 11 переведенных на искусственную вентиляцию легких 6 больных переведены в первые 12 часов. Как правило, при этом сразу после интубации трахеи (на фоне диссоциативной анестезии кетамином с фентанилом и с использованием короткого действия миорелаксантов) в просвете интубационной трубки по-

являлась розового цвета пена. Так с экссудативной стадии манифестировал респираторный дистресс-синдром легких. По мнению Vuichard D. [10], гипоксия значительно усугубляет патологические изменения в уже поврежденных вирусом легких, что в таких случаях приводит к порочному кругу развития патологических процессов. При искусственной вентиляции легких мы придерживались следующих принципов:  $V_t$ -6-8ml/kg, PEEP - 12-20 cm H<sub>2</sub>O, Pplat<30-35 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> желательнее меньше 0,6-0,8. При этом SPO<sub>2</sub> должно быть не менее 88-92%.

Самым частым используемым режимом вентиляции легких был ВІРАР (Bi-level Positive Airways Pressure). В начале вентиляции или при утяжелении состояния пациента применялась принудительная вентиляция в условиях мио- и нейроплегии часто с инотропной поддержкой пациента [3]. При необходимости (при рефрактерной гипоксемии) параметры искусственного дыхания переводились в более агрессивный режим. При улучшении состояния больные переводились на СРАР (continuous positive airway pressure) режим вентиляции легких. Учитывая длительность течения ALI/ARDS, больным выполнялась трахеостомия в первые 24 часа после интубации трахеи, что позволяло лучше ухаживать за ротовой полостью и дыхательными путями, и значительно уменьшить уровень седации или избежать ее вообще.

Известно, что седация в условиях критического состояния, дополнительный фактор дестабилизации гемодинамики, тем более, продленная во времени. Неинвазивные методы механической вентиляции легких мы не применяли ввиду того, что достаточно быстро менялась клиническая картина у пациента в сторону ухудшения и требовала сильного эмоционального напряжения медицинского персонала и самого пациента.

Всем катетеризировали магистральные вены для контроля за центральным венозным давлением и длительной инфузионно-трансфузионной терапии. Учитывая патогенетические изменения в ткани легких всем пациентам в первые 3-4 дня проводилась инфузионно-трансфузионная терапия в отрицательном водном балансе. Структура и объем инфузионно-трансфузионной терапии зависели от показателей кислотно-основного состояния, основных электролитов и клинико-биохимических исследований. При сопутствующей

патологии в программу интенсивной терапии вносились коррективы.

С момента поступления больным назначалась деэскалационная антибиотикотерапия (тиенам+ванкомицин+аминогликозид), противовирусная терапия (Tamiflu макс.150 мг 2 раза в сутки per os или по зонду и Relenza по две ингаляции два раза в день для беременных) сроком до 10 суток; кортикостероидное лечение в среднетерапевтических дозах (дексаметазон 16 мг/сутки или преднизолон 90 мг/сутки) - в экссудативную стадию респираторного дистресс-синдрома или во время инотропной поддержки. Энтеральное и парэнтеральное питание с повышенным калоражем (до 40-50 ккал/кг). При необходимости больные консультировались смежными специалистами (кардиолог, инфекционист, хирург, невропатолог и т.д.), выполнялись перманентно рутинные клинико-биохимические и инструментальные методы исследования. Соблюдались необходимые принципы изоляции пациентов и санитарной обработки.

При лабораторном исследовании обнаружено нарастание активности печеночных ферментов AST, ALT и содержания общего билирубина. Причем самые высокие показатели наблюдались во II и III группах. Ввиду недостаточного количества наблюдений статистическая обработка материала не проводилась. В этих же группах больных наблюдалась самая высокая смертность.

Необходимо отметить, что к моменту начала эпидемии в 2009-2010 г.г. почти весь коллектив отделения интенсивной терапии был вакцинирован (Influvac), а в 2011 году вакцинация не проводилась, однако ни одного случая заболевания гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) у персонала не отмечено. В обязательном порядке пациентам назначалась антикоагуляционная терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин 0,6 мл/сутки), плюс симптоматическая терапия.

По данным некоторых авторов при лечении осложнений ALI/ARDS гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) перспективным представляется использование высокочастотной осцилляционной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации и применение экзогенного сурфактанта [3,6,7].

**Заключение.** В 2011 году по сравнению с предыдущими 2009-2010 г.г. уменьшилось как

количество пациентов со свиным гриппом, так и смертность (в 2011 году из поступивших 25 пациентов скончался – 1, а в 2009-2010 г.г. поступили 69 пациентов и скончались – 7), что, по всей вероятности, обусловлено развитием иммунитета.

Основным методом лечения самого частого и грозного осложнения ALI/ARDS гриппа A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) является искусственная вентиляция легких, требующая современной респираторной техники, соответствующей следящей и лабораторной аппаратуры, серьезных навыков работы с дыхательной аппаратурой. Учитывая особенности клинического течения ALI/ARDS при гриппе A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), необходимо расширять показания для перевода больных на искусственную вентиляцию легких. Деэскалационная антибиотикотерапия не является определяющим в программе интенсивной терапии и ее можно корректировать по мере получения данных посева и антибиотикочувствительности. Необходимо искать более эффективные методы антивирусного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. თ. კოდუა. ღვიძლის ბიოქიმიური ტესტები. კავშირი „საქართველოს სამედიცინო დიანოსტიკური საქმიანობის ხელშეწყობისა და ხარისხის დაცვის ასოციაცია“. საქართველოს გასტროენტეროლოგთა და ჰემატოლოგთა ნაციონალური ასოციაცია. თბილისი: 2006; 87.
2. პანდემიური (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009 გრიპი. კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი). თბილისი: 2009.
3. Clare D.Ramsey,Duane Funk, et al:Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus.Crit.Care Med. 2010; 38(3):1-8.
4. Domingues-Cherit G., Lapinsky S.E. et al. Critically ill Patients With 2009 Influenza A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) in Mexico. JAMA 2009; 302(17): 880-1887.
5. Donaldson L.J., Rutter P.D. et al. Mortality from pandemic A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009 influenza in England:public health surveillance study. BMJ 2009; 339:52-13.
6. Funk D., Siddiqui F. et al. Practical lessons from the first outbreaks:Clinical presentation, obstacles, and management strategies for severe pandemic (pH<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009 influenza pnevmonitis. Crit.Care Med. 2010; 38(4 suppl.): 30-37.
7. Napolitano L.M., Park P.K. et al. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) influenza and severe respiratory failure. Crit.

Care Med. 2010; 38(4 suppl.): 74-90.

8. Patel M., Dennis A. et al. Pandemic (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009 influenza: experience from the critical care unit. Anaesthesia 2009; 64: 241-1245.
9. Taubenberger J.K., Harvey H.A. et al. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. Crit. Care Med. 2010; 38(3): 1-11.
10. Vuuichard D., Ganter MT, Schimmer RC et al Hypoxia aggravates lipopolysaccharide-induced lung injury. Clin. Exp. Immunol. 2005; 141:248-260.

#### SUMMARY

#### CLINICAL TRIALS AND INTENSIVE THERAPY OF THE SWINE FLU (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

**Nakashidze I., Tsintsadze N., Potskhishvili Sh., Jibladze K.**

*Republic Hospital, Batumi, AAR, Georgia*

During the recent years there's a high index of the swine flu A (H1N1) disease in the whole world. In Georgia it began to spread at the end of Autumn 2009.

The aim of our study was to define clinical trials of the swine flu (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) in patients of Republic Clinical Hospital in Batumi from 2009 to 2011 and to generalize the methods of treatment.

In the hospital there were 94 patients suffering from the swine flu (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) disease, 20 of which due to their critical situation of the disease were treated in the department of the intensive therapy. We studied case histories of 20 patients, who were undergoing treatment in the department of the intensive therapy by the generally acknowledged programme of study and monitoring due to their hard disease.

Among these 20 patients 10 were women and 10 men. 10 patients died. The programme of intensive treatment consisted of infusive - transfusive therapy by the negative water balance, antiviral treatment (Tamiflu/Relenza), de-escalation antibiotic therapy, mechanic ventilation of lungs, aerosol therapy, plus symptom treatment.

In 2011 there were fewer cases of the swine flu and the death rate compared to the earlier years. In 2011 of 25 patients only one patient died, but in 2009-2010 of 69 patients 7 patients died), which was

conditioned by immunity development. The most frequently used regime of lung mechanic ventilation was BIPAP. In the first days antibiotic therapy is not defining. It is necessary to find more effective method of antiviral treatment.

**Keywords:** swine flu (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), treatment.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н., Джибладзе К.М.

*Республиканская клиническая больница, Батуми, Аджарская АР, Грузия*

За последние годы отмечены серьезные вспышки свиного гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) по всему миру. В Грузии заболевание стало распространяться поздней осенью 2009 года.

Целью исследования явился анализ клинического течения гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии Батумской Республиканской клинической больницы за 2009-2011 г.г., а также используемых методов лечения.

Изучено течение заболевания у 20 пациентов, которые ввиду тяжести заболевания проходили лечение в отделении интенсивной терапии и получали общепризнанную программу интенсивной терапии, исследования и мониторинга.

В больницу поступило 94 пациентов с гриппом А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Из них 20 пациентов (10 женского пола и 10 мужского) ввиду тяжелого состояния лечение получали в отделении интенсивной терапии. Погибло 8 пациентов. Программа интенсивной терапии включала инфузионно-трансфузионную терапию с отрицательным водным балансом, противовирусное лечение (тамифлю, реленза), дескалационную антибиотикотерапию, искусственную вентиляцию легких, аэрозоль-терапию, плюс симптоматическое лечение.

В 2011 году по сравнению предыдущими 2009-2010 г.г. уменьшилось как количество пациентов со свиным гриппом, так и смертность (в 2011 году

из поступивших 25 пациентов скончался - 1, а в 2009-2010 годах поступили 69 пациентов и скончались - 7), что, по всей видимости, обусловлено развитием иммунитета. Самым часто используемым режимом искусственной вентиляции легких был BIPAP. В первые дни антибиотикотерапия не имеет определяющего значения. Необходимо искать более эффективное противовирусное лечение.

## რეზიუმე

ღორის გრიპის კლინიკური მიმდინარეობა და ინტენსიური თერაპია

ი. ნაკაშიძე, ნ. ცინცაძე, შ. ფოცხიშვილი, ქ. ჯიბლაძე

რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფო, ბათუმი, აჭარის ავტონომიური რესპუბლიკა, საქართველო

უკანასკნელი წლების განმავლობაში მთელს მსოფლიოში აღინიშნება ღორის გრიპით A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) დაავადების მაღალი მაჩვენებლები, საქართველოში დაავადების გავრცელება დაიწყო 2009 წლის შემოდგომის მიწურულს.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 2009-2011 წლებში ბათუმის რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფოს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში შემოსულ პაციენტებში ღორის გრიპის (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) კლინიკური მიმდინარეობის შესწავლა, მკურნალობის გამოყენებული მეთოდების განზოგადოება.

მუშაობის პროცესში შევისწავლეთ 20 პაციენტის დაავადების მიმდინარეობა, რომლებიც დაავადების სიმძიმის გამო მკურნალობას იტარებდნენ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ინტენსიური თერაპიის, კვლევისა და მონიტორინგის საყოველთაოდ აღიარებული პროგრამით.

საავადმყოფოში შემოვიდა ღორის გრიპით A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) დაავადებული 94 პაციენტი, რომელთაგან 20 დაავადების სიმძიმის გამო მკურნალობას იტარებდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. პირველი პაციენტი შემოვიდა 7.12.2009 წ., ბოლო კი 30.03.2011 წ. 20 პაციენტიდან იყო 10 ქალი და 10 მამაკაცი. დაიღუპა 8 პაციენტი. ინტენსიური თერაპიის

პროგრამა მოიცავდა ინფუზიურ-ტრანსფუზიური თერაპიას უარყოფითი წყლის ბალანსით, ანტივირუსულ მკურნალობას (ტამიფლუ, რელენზა), დეესკალაციურ ანტიბიოტიკოთერაპიას, ფილტვების მექანიკურ ვენტილაციას, აეროზოლურ თერაპიას, პლიუს სიმპტომურ მკურნალობას.

2011 წელს წინა 2009-2010 წლებთან შედარებით შემცირებულია როგორც ღორის გრიპით დაავადებულ პაციენტთა რაოდე-

ნობა, ასევე სიკვდილიანობაც (2011 წელს შემოსული 25 პაციენტიდან გარდაიცვალა 1, ხოლო 2009-2010 წლებში შემოვიდა 69 პაციენტი და გარდაიცვალა – 7), რაც მიღწეული იყო იმუნიტეტის განვითარებით. ფილტვების მექანიკური ვენტილაციის უფრო ხშირად გამოყენებული რეჟიმი იყო VIPAP. პირველ დღეებში ანტიბიოტიკოთერაპია არ არის განმსაზღვრელი. საჭიროა მოიძებნოს ანტივირუსული მკურნალობის უფრო ეფექტური მეთოდი.

---

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО-И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРМО-И ФАГОЛИЗАТОВ *E. COLI* (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Гамбашидзе К.Г., Хорава П.А., Каландаришвили К.Г., Ласареишвили Б.Г.,  
Джаиани Э.Г., Азаладзе А.Т., Тедиашвили М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси, Грузия*

Широкое распространение онкологических заболеваний и в большинстве случаев безуспешное их лечение диктуют необходимость изыскания новых подходов и средств для повышения эффективности воздействия на рост злокачественных опухолей. В настоящее время при выборе тактики лечения злокачественных опухолей особое внимание уделяется как специфическим, так и неспецифическим иммунотерапевтическим подходам. Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные специфической иммунотерапией моноклональными антителами, ее широкому применению препятствует ограниченный спектр действия и дорогостоящая технология получения препарата. Иммунотерапия с использованием дендритных клеток имеет успех в преclinical исследованиях, однако оказалась не очень эффективной в случаях прогрессирующего заболевания [4,9]. Неспецифическая иммунотерапия вызывает тотальную и неспецифическую активацию иммун-

ной системы. В ряде случаев для неспецифической терапии применяют иммуноактивные медиаторы – различные цитокины, продуцируемые самой иммунной системой, однако, к сожалению, продолжительность их воздействия на организм лимитирована. Для иммунотерапии злокачественных опухолей более перспективным представляется применение иммуномодуляторов бактериального происхождения, которые способны вызывать более мощную и долгосрочную стимуляцию иммунной системы [3,6,7], тем более, что производство таких препаратов обходится гораздо дешевле в сравнении с другими иммунотропными препаратами.

Известно, что микробные лизаты содержат большое количество различных химических консервативных молекулярных структур (Pathogen associated molecular patterns - PAMP), по отношению к которым на иммунных клетках широко

экспрессируется большой спектр рецепторов различных групп (TLR, NLR, RLR) [10,11]. Связывание с ними соответствующих лиганд, которые являются активными компонентами иммуномодуляторов микробного происхождения, обуславливает молниеносную, мощную и долгосрочную активацию иммунной системы. Она, в свою очередь, приводит к интенсивной продукции цитокинов, NO и активных метаболитов кислорода, к усилению механизмов цитотоксичности клеток при презентации антигенов и стимуляции специфического иммунного ответа. Такие сдвиги в иммунных процессах агрессивно влияют на прогрессию злокачественного опухолевого роста.

На сегодняшний день известно около четырех десятков препаратов, разработанных на базе бактериальных лизатов. Большинство из них применяются для превенции и лечения инфекций, а единичные препараты включены в комплексную терапию злокачественных новообразований [8,12].

Бактериальные препараты, полученные различными методами лизирования, могут включать в себя разные молекулярные структуры, обладающие характерными эффектами воздействия на иммунную систему, и, следовательно, различным потенциалом в отношении неспецифической терапии онкологических заболеваний.

Исходя из вышесказанного, целью исследования явилось изучение противоопухолевой эффективности бактериальных термо- и фаголизатов грам-отрицательной условно-патогенной бактерии *E.coli*.

**Материал и методы.** Бактериальные термолизаты и фаголизаты *E.coli*, а также очищенные суспензии соответствующего бактериофага Un были получены на базе стандартных методик [1,2,5,8] и разработанных нами отдельных модификаций.

Противоопухолевый лечебный эффект бактериального термо- и фаголизата *E.coli* изучен на 45 беспородных половозрелых лабораторных мышах массой тела 20-25 г. Для получения модели злокачественного опухолевого роста всем животным была привита карцинома Эрлиха, путем подкожного введения прививочной опухоли ( $1 \times 10^6$  клеток). Экспериментальные животные были разделены на

3 группы по 15 особей в каждой. I представляла собой контрольную группу, т.е. животные этой группы не подвергались какому-либо медикаментозному воздействию. II группе животных внутриперитонеально вводили 0,5 мл фаголизата *E.coli*. III группе - 0,5 мл термолизата *E.coli*. Инъекции препаратов животным всех групп (кроме контрольной) производились трижды: на 2, 6 и 11 дни после прививки опухоли, в одинаковых условиях. В качестве критерия развития злокачественной опухоли и оценки антиопухолевой эффективности бактериальных препаратов была выбрана динамика изменения ее объема как в контрольной группе лабораторных животных, так и в группах, подвергнутых различным методам лечения. Объем опухоли определялся путем измерения ее длины (А), ширины (В) и выпуклости над поверхностью кожи (С). Объем опухоли (V) с достаточной степенью точности может быть вычислен по формуле для объема полуэллипсоида (формула Шрекке) с осями А, В и С:  $V = \pi/6 (AxVxС)$ . Вычисляли среднее значение объема опухоли для каждой экспериментальной группы животных во все сроки после прививки опухоли. Рассчитан процент торможения роста опухоли в различные сроки ее развития. Для оценки воздействия препарата на развитие злокачественной опухоли нами была разработана полуэмпирическая математическая модель, отражающая изменения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего с момента ее прививки.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS v. 16.0 for Windows.

**Результаты и их обсуждение.** На основании экспериментальных данных построены графики зависимости объема злокачественной опухоли от времени, прошедшего после ее прививки, для всех групп животных (рис. 1). На этом же рисунке приведены моменты введения препаратов термо- и фаголизаты *E.coli* животным II и III экспериментальных групп. Оказалось, что развитие опухоли начинается примерно на четвертые сутки после ее прививки. Из графиков видно, что примененные нами препараты приводят к замедлению темпа роста злокачественной опухоли. Замедление развития опухоли особенно хорошо проявляется в течение первых 12-13 суток, т.е. в период, когда животным вводились препараты. Следует отметить, что в этот период оба препарата приводят к существенному

уменьшению темпа роста злокачественной опухоли, и их эффективность почти одинакова.

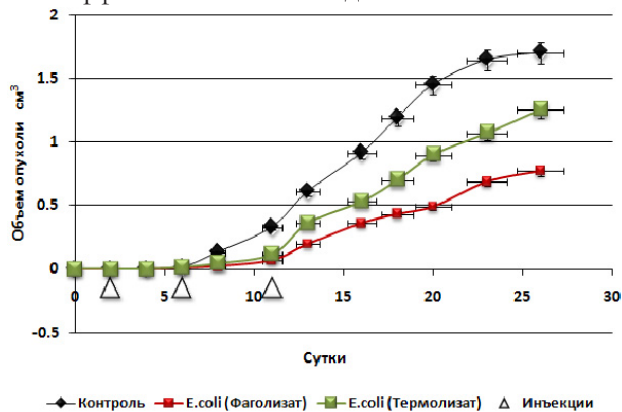


Рис. 1. Динамика развития опухоли у экспериментальных мышей с карциномой Эрлиха при лечении различными бактериальными препаратами

После прекращения вакцинации (начиная примерно с 15 суток) эффективность действия обоих препаратов уменьшается, однако отличается друг от друга: фаголизат *E.coli* проявляет более выраженное противоопухолевое воздействие по сравнению с термолизатом.

Процесс условно можно разделить на 2 периода: начальный, когда животным периодически вводится препарат, и конечный – спустя некоторое время после прекращения инъекций. Для сравнения эффективности препаратов нами вычислен процент торможения роста опухоли за весь период ее развития по формуле:

$$\left[ \frac{V_k - V_o}{V_k} \right] \times 100\%$$

где  $V_k$  – объем опухоли в контрольной группе,  $V_o$  – объем опухоли в экспериментальной группе. На основании этих данных нами определены средние значения процента торможения роста опухоли в начальном и конечном периодах применения препаратов (рис. 2).

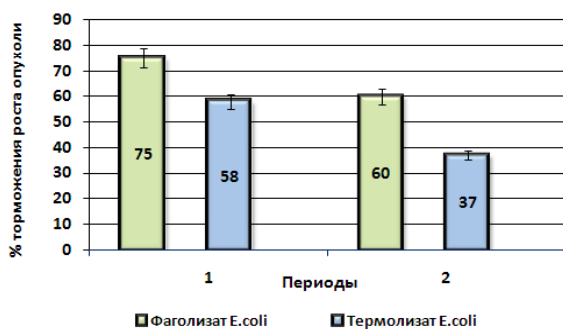


Рис. 2. Процент торможения роста опухоли у экспериментальных мышей с карциномой Эрлиха при лечении термо- и фаголизатами *E.coli*

Из приведенных на рис. 2 гистограмм видно, что в начальный период (1) эффективность применения фаголизата на 17% выше, чем для термолизата. Сравнение процента торможения роста опухоли в конечном периоде (2) показывает явное преимущество фаголизата *E.coli* над термолизатом этой же бактерии и составляет 23%.

Однако о сравнительной эффективности примененных препаратов трудно судить по абсолютным размерам опухоли. Поэтому, как уже было отмечено, нами была предпринята попытка математического описания процесса развития злокачественной опухоли. Анализируя графики, построенные на основании экспериментальных данных, мы пришли к выводу, что изменение объема опухоли с достаточной степенью точности может быть выражено формулой:

$$V = V_o \{ \exp [(t-t_o)/T] - 1 \}$$

где  $V_o$  – некий объем, характерный для данного вида опухоли (в нашем случае карциномы Эрлиха), и в формуле может быть использован как параметр, характеризующий опухоль,  $t$  – время, прошедшее после перевивки опухоли,  $t_o$  – время начала развития опухоли. Ключевым является параметр  $T$ , который обозначает время, необходимое для достижения характерного для опухоли объема  $V_o$ . Параметр  $T$  не зависит от размеров опухоли, а характеризует лишь скорость ее роста. Чем больше параметр, тем медленнее протекает процесс развития опухоли в организме животного. Сравнение величин параметра  $T$  при различных методах лечения дает возможность объективной оценки эффективности того или иного препарата. На рис.3 представлена кривая зависимости объема опухоли от времени, прошедшего после перевивки опухоли для контрольной группы животных. На этом же рисунке приведена расчетная кривая.

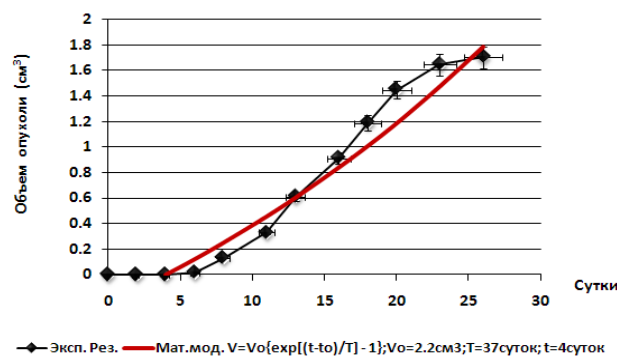


Рис. 3. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха в контрольной группе



Данные рис. 3 позволяют сделать вывод, что расчетная кривая достаточно хорошо совпадает с экспериментальной кривой, и, таким образом, вышеприведенная формула с достаточной степенью точности описывает процесс увеличения объема опухоли в зависимости от времени. Параметр  $V_0$  составил 2,2 кубических сантиметра,  $t_0 = 4$  суток, а параметр  $T = 37$  суток.

Для групп животных, подвергнутых лечению, нами введены 3 значения  $T$  для каждой экспериментальной кривой, а именно – для развития опухоли за весь период наблюдения за животными.  $T(ср)$  характеризует развитие опухоли

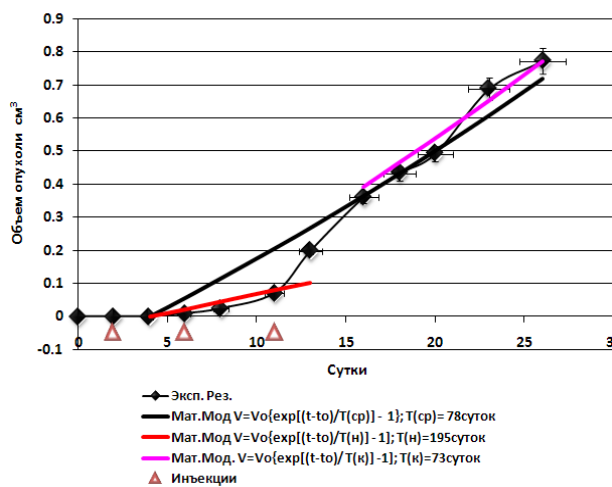


Рис. 4. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха при лечении фаголизатом *E.coli*.

На рис.5 представлены экспериментальная и расчетная кривые зависимости увеличения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего после перевивки опухоли, для группы животных (III), которым был введен термолизат

Таблица. Значения параметра  $T$  во всех группах лабораторных животных

Параметр (сутки)	Контроль	Фаголизат <i>E.coli</i>	Термолизат <i>E.coli</i>
$T(ср.)$	37	78	47
$T(н)$	37	195	185
$T(к)$	37	73	47

Сравнивая значения параметра  $T$  для различных препаратов, можно прийти к следующим выводам:

1. При лечении злокачественных опухолей более эффективны фаголизаты, чем термолизаты.
2. В начальном периоде развития карциномы Эрлиха противоопухолевое действие обоих пре-

в среднем периоде,  $T(н)$  - в начальном, когда животные находятся под воздействием препарата и в конечном периоде  $T(к)$ , когда инъекции прекращены.

На рис. 4 представлены экспериментальная и расчетная кривые зависимости увеличения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего после перевивки опухоли, для группы животных (II), которым был введен фаголизат *E.coli*. На этом же рисунке представлены моменты инъекции препарата. В этой группе животных параметр  $V_0$  составил также 2.2 см<sup>3</sup>,  $t_0 = 4$  дня,  $T(ср) = 78$  суток,  $T(н) = 195$  суток, а  $T(к) = 73$  суток.

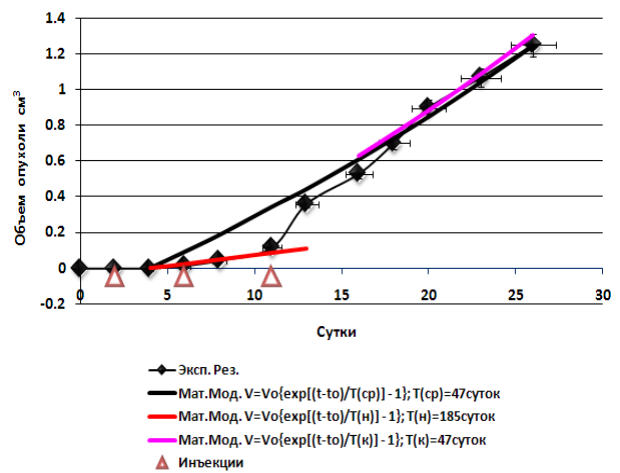


Рис. 5. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха при лечении термолизатом *E.coli*.

*E.coli*. В этой группе  $V_0$  составил также 2,2 см<sup>3</sup>,  $t_0 = 4$  суток,  $T(ср) = 47$  суток,  $T(н) = 185$  суток, а  $T(к) = 47$  суток. Значения параметра  $T$  для всех экспериментальных групп представлены в таблице.

паратов практически одинаково с небольшим преимуществом фаголизата *E.coli*.

3. В конечном периоде скорость увеличения объема опухоли при применении фаголизата *E.coli* примерно в 1,6 раз меньше в сравнении с термолизатом *E.coli*.

4. Сравнение средней скорости развития опухоли позволяет заключить, что эффективность фаголизата *E.coli* примерно в 1,7 раз превышает эффективность термолизата *E.coli*.  
5. После прекращения инъекций, фаголизат *E.coli* в течение некоторого времени сохраняет противоопухолевое воздействие, т.е. проявляет пролонгированное действие.

**Благодарность:** Приведенная работа проводилась в рамках финансирования гранта УНТЦ № 5148.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Габрилович И.М. Основы бактериофагии. Минск: Высшая школа; 1973.  
2. Adams N. Bacteriophages. New York: Interscience Publishers, Inc.; 1959.  
3. Alecsandru D., Valor L, Sánchez-Ramón S, et all. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. Clin Exp Immunol. 2011, 164(1):100–107.

4. Berezhnaia N., Chernukh V. Immunology of cancer growth. Kiev: Naukova dumka; 2005: 89-123.  
5. Clokie M., Kropinski A. Bacteriophages. Methods and Protocols: v.1: Isolation, Characterization and Interactions. Humana Press: 2009.  
6. Elkins K., Cowley S., Bosio C. Innate and adaptive immunity to Francisella. Ann NY Acad. Sci. 2007; 1105:284-324.  
7. Hollow T. Coley Toxin's Hidden Message. The Scientist; 2001:19-22.  
8. Mdzinarashvili T.J., Mrevlishvili G.M., Khvedelidze M.M., et all. Pycnometric, viscometric and calorimetric studies of the process to release the double-stranded DNA from the Un bacteriophage. Biophysical Chemistry 2006; 124(1): 43-57.  
9. Murphy K., Travers P., Walport M. Janeway's Immunobiology. Garland Science: 2008; 191-231.  
10. Okamoto M. Toll-like receptor signaling in anti-cancer immunity. J. Med. Invest. 2003; 50 (1-2:9).  
11. Okamoto M., Sato M. Toll-Like Receptor-Targeting Immunotherapy for Oral Cancer. Oral Science International 2004; 1(1):1-15.  
12. Tsung K., Norton J. Lessons from Coley's Toxin. Surgical oncology 2006; 15(1): 25–28.

#### SUMMARY

### APPLICATION OF BACTERIAL THERMO-AND PHAGELYSATES FOR SUPPRESSION OF MALIGNANT TUMOR GROWTH IN EXPERIMENTAL STUDIES: 1. ANTICANCER EFFICACY OF THERMO- AND PHAGELYSATES OF *E.COLI*

**Gambashidze K., Khorava P., Kalandarishvili K., Lasareishvili B., Jaiani E., Azaladze A., Tediashvili M.**

*Tbilisi State Medical University; G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia*

Immunotherapy is considered as one of the promising treatment strategies for patients with malignant tumors. In the presented work antitumor effects of *E.coli* thermo- and phagelysates on Ehrlich carcinoma growth in mice have been studied. The treatment efficacy was evaluated by estimation of dynamic changes in volume of cancer tissue and by the percentage of cancer growth inhibition. Semi-empirical mathematical model, describing cancer volume variations in relation to time, passed after Ehrlich carcinoma inoculation was elaborated.

It was shown that at the early stage of cancer growth both tested bacterial preparations significantly inhibit cancer growth. Antitumor treatment effects were better expressed in animal studies using bacterial phagelysates in comparison to that of thermolysates. After cessation of administration of bacterial preparations a prolonged antitumor activity in animals treated with *E. coli* phagelysates was demonstrated.

**Keywords:** malignant tumor, *E.coli*, bacterial phagelysates, thermolysates, vaccination, mathematical model.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 1. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ *E. COLI* (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Гамбашидзе К.Г., Хорава П.А., Каландаришвили К.Г., Ласареишвили Б.Г., Джаиани Э.Г., Азаладзе А.Т., Тедиашвили М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси, Грузия*

Иммунотерапия является одним из перспективных направлений лечения онкологических заболеваний. Изучены противоопухолевые лечебные эффекты термо- и фаголизатов *E.coli* в эксперименте на мышах с привитой карциномой Эрлиха. Эффективность препаратов определялась с учетом динамики роста злокачественной опухоли и процента торможения ее роста.

На основании разработанной полуэмпирической математической модели, описывающей изменение объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего с момента ее прививки, установлено, что в начальном периоде развития неоплазмы оба бактериальных препарата в значительной мере задерживают рост злокачественной опухоли, хотя в динамике фаголизаты более эффективны при лечении злокачественных опухолей, чем термолизаты. После прекращения инъекций, фаголизат *E.coli* в течение некоторого времени сохраняет противоопухолевое воздействие.

## რეზიუმე

ბაქტერიული თერმო- და ფაგოლიზატების გამოყენება ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის შეჩერების მიზნით ექსპერიმენტში. შეტყობინება 1. *E.coli*-ს თერმო- და ფაგოლიზატების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა

ქ. დამბაშიძე, პ. ხორავა, კ. კალანდარიშვილი, ბ. ლასარეიშვილი, ე. ჯაიანი, ა. აზალაძე, მ. თედიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

იმუნოთერაპია ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობაში ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებად არის მიჩნეული. შესწავლილია *E.coli*-ს თერმო- და ფაგოლიზატების სიმსივნის ზრდის საწინააღმდეგო ეფექტურობა ლაბორატორიულ თაგვებში ერლიხის კარცინომის განვითარების პროცესში. გამოთვლილია სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილებები დინამიკაში და სიმსივნური ზრდის შეფერხების პროცენტი. შემუშავებულია ნახევრადემპირიული მათემატიკური მოდელი, რომელიც ასახავს სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილებას სიმსივნის გადანერგვის მომენტიდან გასულ დროსთან მიმართებაში. ნაჩვენებია, რომ სიმსივნური ზრდის საწყის ეტაპზე ორივე ბაქტერიული პრეპარატი მნიშვნელოვნად აფერხებს ავთვისებიან ზრდას. უფრო გამოსატული სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი გამოვლინდა ბაქტერიული ფაგოლიზატებით მკურნალობის შემთხვევაში. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ, *E.coli*-ს ფაგოლიზატით ნამკურნალებ ცხოველებში შენარჩუნებულია სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი.

## АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНОВОЙ ПОЛИТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ АЗЕРБАЙДЖАНА

Джалилова К.И., Алиева К.Я.

*Азербайджанский медицинский университет, департамент фармацевтической технологии,  
экономики и организации, Баку, Азербайджан*

Анализ научных публикаций свидетельствует, что до настоящего времени продолжают работы по детальной разработке адекватных методических подходов к комплексной оценке конкурентоспособности аптечных учреждений [5].

Комплексный анализ конкурентоспособности должен обеспечивать реальность показателей коммерческой и социальной деятельности аптечных предприятий и объективно представлять результаты после использования продуктовых и технологических инноваций [2].

Недостаточная теоретическая проработка инновационных проектов и затруднения в их практическом приложении часто вынуждают аптечный менеджмент вновь активизировать систему ценообразования, которая всегда обеспечивала устойчивые конкурентные преимущества [1,3].

На ранних этапах развития фармацевтического рынка Азербайджана, как и во всех странах постсоветского пространства, степень важности ценового фактора имела различное значение. На начальных этапах, когда вся отрасль находилась под государственным контролем, ценообразование, в основном, носило наценочный характер и определялось «уровнем рентабельности» [6].

На современном этапе, когда получила развитие конкурентная среда, проблема ценообразования становится весьма значимой для фармацевтических предприятий. С одной стороны, цена на лекарственные препараты считается «непопулярной» у здоровых лиц, а с другой стороны, лекарственные средства постоянно востребованы со стороны больных. Поэтому, цены на лекарственные препараты подвергаются регулярной критике со стороны потребителей [9].

Целью данного исследования явилась разработка оптимальной стратегии назначения цен,

повышающих доступность фармацевтической продукции и обеспечивающих конкурентоспособность аптечных учреждений в Азербайджане с учетом ранее проведенных исследований по выявлению факторов, влияющих на стоимость фармацевтической продукции и аспекты перспективного развития фармацевтического рынка Азербайджана, а также анализ методик ценообразования.

**Материал и методы.** Методическую основу исследования составили теории маркетинга, принципы системного и регионального подходов. В процессе выполнения работы были использованы методы: статистического, социологического опроса и экспертный метод.

Исходной информацией служили:

- статистические данные Государственного Комитета Статистики Азербайджанской республики соотношения отчислений на статью «Здравоохранение» к удельному весу валового внутреннего продукта (ВВП) в государственном бюджете Азербайджанской Республики (в %) за 2000-2008 г.г.
- данные социологического опроса работников, а также руководителей аптек;
- результаты проведения метода расстановки приоритетов (МРП)
- материалы финансовой отчетности оптовых фармацевтических учреждений.

Тенденции (тренды) изменений соотношения отчислений на статью «Здравоохранение» к удельному весу ВВП анализировались методом наименьших квадратов, подбором соответствующего аппроксимирующего уравнения:

$y = a + bx$ , где:

$a$  – показатель (соотношение отчислений);

$b$  – среднее арифметическое показателей (соотношение отчислений) за изучаемый период;

$x$  – фактор времени (год), на который планируется сделать прогноз;

$y$  – регрессия показателя.

Оценку точности подобранного линейного уравнения выравнивания проводили расчетом коэффициента расхождения (U) по формуле

$$U = \frac{\sqrt{\sum(y - \bar{y})^2}}{\sqrt{\sum y^2} + \sqrt{\sum \bar{y}^2}}, \text{ где:}$$

U - коэффициент расхождения;

y - реальные показатели;

$\bar{y}$  - выровненные показатели.

Для оценки статистической достоверности, полученных данных социологического опроса о предпочтительном ассортименте в розничных субъектах фармацевтического рынка была использована формула расчета средней ошибки:

$$m = \pm \sqrt{pq/n}, \text{ где:}$$

q – величина обратная p (q = 100 – p);

m – средняя ошибка.

$$p = \frac{N \times 100\%}{n}, \text{ где:}$$

p – статистический коэффициент достоверности;

n – число всех наблюдений;

N – число наблюдений в группе.

В основу оценки конкурентоспособности фармацевтической продукции отдельных фармацевтических фирм был положен экспертный метод расстановки приоритетов (МРП). Выбор экспертов в группу производился по шкале самооценки уровня компетенции и оценки аргументации согласно эталонным таблицам.

На ценообразование в фармацевтическом секторе оказывают влияние макроэкономические факторы, складывающиеся из расходов на здравоохранение в % к валовому внутреннему продукту (ВВП); мезо- факторы, которые определяются предложением и спросом на аналоги лекарственного препарата; микроэкономические факторы, определяющиеся товарными (например, качество, цена, упаковка, послепродажное обслуживание и т.д.) и нетоварными свойствами (например, терапев-

тическая эффективность лекарственного средства по отношению к другим, контроль качества и др.) фармацевтической продукции [8,9].

Статистическая оценка удельного веса здравоохранения в республике в % к ВВП позволила установить, что за период 2004-2008 гг. показатель оставался постоянным - 0,9%; колебания в пределах 0,7-0,9 имели место в период за 2000-2004 гг.

Выравненный динамический ряд зависимости затрат на здравоохранение в % к ВВП от времени был выражен нами следующей формулой:

$$y = 0,86 + 0,09x$$

Полученный ряд характеризовался выраженной устойчивой положительной тенденцией, так как коэффициент расхождения (U) составлял <5%.

Обычно удельный вес здравоохранения в % к ВВП должен составлять 6-7%. Если демонстрируемый показатель в динамике остается низким, это отрицательно отразится на ценах, так как государство в этом случае не в полном объеме производит отчисления на спрос фармацевтического сектора, соответственно цена на фармацевтическую продукцию растет.

Нами изучалось также влияние на ценообразование одного из мезоэкономических факторов. Посредством социологического метода было установлено, что 57,0%±5,0 аптек хотели бы иметь больше оригинальных препаратов. Однако, аптекам, с учетом местного ассортимента, состоящего из 90,0% ввозимых лекарственных средств, часто конкурирующих между собой, приходится иметь сочетание большего количества дженериковых и небольшого количества оригинальных лекарственных средств. 33,0%±4,7 аптек-респондентов предпочитают дженерики европейского, а 20,0%±4,0 – дженерики российского производства.

Таким образом, изученный мезоэкономический фактор может оказать существенное влияние на снижение цен фармацевтической продукции, так как известно, что стоимость дженериковых препаратов более низкая, чем у оригинальных.

Для определения влияния одного из микроэкономических факторов мы проводили

оценку товарных свойств продукции представителей мирового фармацевтического рынка, работающих в Азербайджане, по характеристикам «эффективность работы на рынке» и «динамика рынка». Методом расстановки приоритетов был рассчитан уточненный относительный приоритет, который должен стремиться к 1.0. Наиболее конкурентоспособными товарными свойствами среди исследуемых оптовых субъектов «Azərfarm» (Азербайджан), «Акрихин» (Россия), «Gedeon Richter» (Венгрия), «Дарница» (Украина) обладает субъект Berlin-Chemie (Германия) - уточненный относительный приоритет которого имеет максимальный показатель - 0,28-0,35. Несмотря на

то, что «Azərfarm» (Азербайджан) перспективное объединение, имеющее выход на международный фармацевтический рынок, уточненный относительный приоритет у него составил 0,09-0,10. Таким образом, местное фармацевтическое производство уступает зарубежным представителям, следовательно, рассмотренный микроэкономический фактор способствует повышению цен на фармацевтическую продукцию.

**Результаты и их обсуждение.** С целью выявления диапазона разброса стоимости фармацевтической продукции, мы изучили цены оптового лидера фармацевтического рынка Азербайджана (диаграмма).

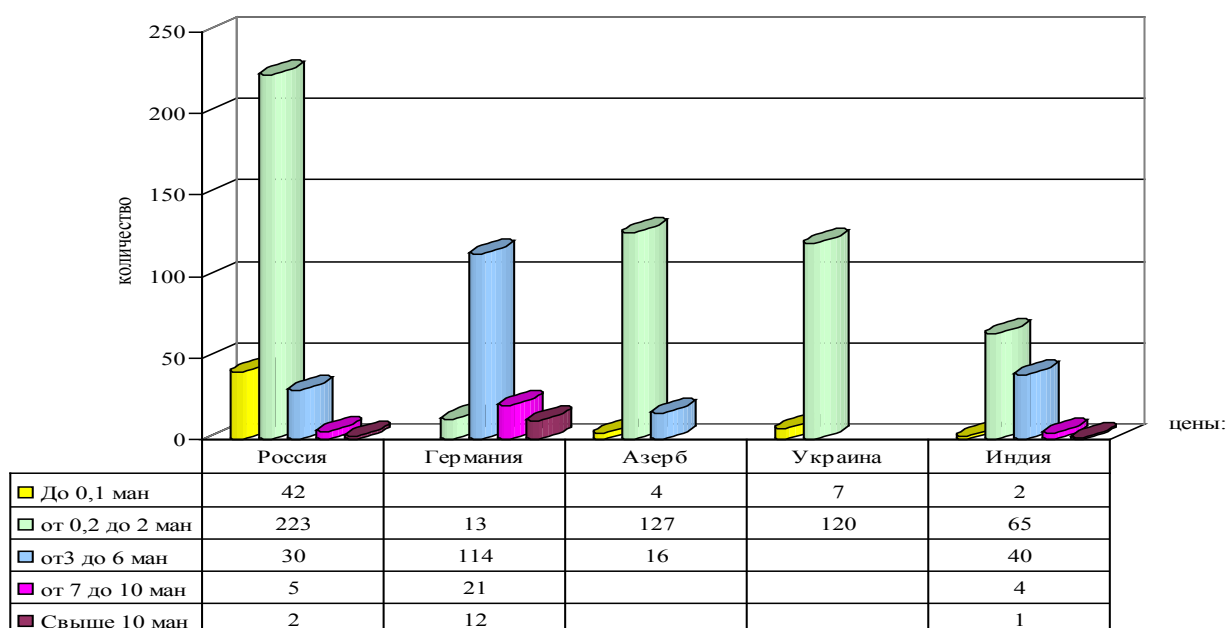


Диаграмма. Оптовые цены на фармацевтическую продукцию

Как следует из представленного материала, ассортимент оптового лидера на  $73,8\% \pm 2,5$  состоит из фармацевтической продукции российского производства (302 - общее количество наименований), стоимостью от 0,2 до 2,0 Азербайджанских манатов (АЗН). Лекарственные средства немецкого производства стоимостью от 0,2 до 2,0 АЗН составляют только  $8,0\% \pm 3,6$  ассортимента. В основном, на  $71,3\% \pm 3,6$ , продукция имеет стоимость от 3,0 до 6,0 АЗН. Оптовая продукция Украины на  $94,5\% \pm 2,0$  реализуется по стоимости от 0,2 до 2,0 АЗН. Оптовая продукция Индии на  $50,5\% \pm 2,0$  реализуется по стоимости от 0,2 до 2,0 АЗН. У продукции Азербайджана этот показатель составляет  $86,4\% \pm 1,3$ .

Следовательно, у оптовиков Азербайджана низкие цены на продукцию преобладают в сравнении с продукцией российского производства - оптового лидера фармацевтического рынка и не лидеров, таких как Германия и Индия. Однако у оптовиков Украины, которая также не является лидером фармацевтического рынка, низкие цены на продукцию преобладают в сравнении с продукцией Азербайджана. Основными методами ценообразования, используемыми фармацевтическими компаниями, не являющимися лидерами, являются: ценообразование на основе «себестоимость плюс надбавка» и на основе уровня текущих цен.

Ценообразование же лидеров мировых фармацевтических компаний преследует следующие цели – максимизация объема продаж; лидерство в области инноваций и качества продукции; максимизация рынка; предотвращение проникновения на рынок конкурентов и т.д.

В связи с ростом количества негосударственных фармацевтических структур как в оптовом, так и в розничном звене (соотношение государственных оптовых структур к негосударственным составляет 1: 2,5; в розничной сети негосударственные учреждения преобладают на 40,0% над государственными) цена должна способствовать выживанию в условиях конкуренции. Поэтому, негосударственным субъектам фармацевтического рынка всегда необходимо помнить о чувствительности региональных потребителей к изменению цены или эластичности спроса. Чаще всего спрос эластичен на лекарственные препараты-дженерики и безрецептурные лекарственные средства. Выше отмечалось, что аптечный ассортимент республики включает именно такие препараты, поэтому, отечественный фармацевтический рынок характеризуется большой эластичностью спроса. В связи с тем, что на фармацевтическом рынке Азербайджана присутствуют препараты различных групп, применяемые для лечения одного и того же заболевания или облегчения сходных групп симптомов, при ценообразовании рекомендуется также проводить оценку перекрестной эластичности спроса. Перекрестная эластичность спроса определяет степень чувствительности потребительского спроса на один лекарственный препарат в зависимости от изменения цены на другой.

Государственные фармацевтические учреждения на территории Азербайджана составляют малочисленную группу, ассортимент фармацевтической продукции не имеет большой широты и насыщенности. В таких аптечных учреждениях может иметь место покрытие расходов на лекарственные средства из государственного бюджета и различных медицинских фондов.

Далее, наше исследование, было посвящено оценке состояния фармацевтического рынка Азербайджана с учетом индикаторов конкурентоспособности и критериев привлекательности. Для перспективного развития рынка нами рекомендована стратегия, учитывающая взаимосвязь

«товар – рынок». Применительно к фармацевтическому рынку Азербайджана предложено стимулирование развития товара. По причине низкой конкурентоспособности фармацевтический рынок Азербайджана не имеет возможности осваивать новые рынки, однако высокая привлекательность позволяет усовершенствовать и развивать уже имеющуюся фармацевтическую продукцию.

Следует отметить, что для инновационного товара характерна низкая эластичность спроса. Активное вещество этой фармацевтической продукции находится под патентной защитой. В экономически развитых странах большинство расходов на эти лекарственные препараты часто покрываются организациями по оказанию медицинской помощи, или другими правительственными службами. В Азербайджане инновационная лекарственная продукция достаточно дорогая в связи с отсутствием системы государственного страхования, поэтому потребители оказываются более чувствительны к повышению цен [4].

При внедрении инновационных лекарственных препаратов на рынок обычно используются две основные ценовые стратегии - стратегия снятия сливок и стратегия прочного внедрения на рынок [10].

В условиях нестабильной рыночной конъюнктуры в Азербайджане следует применять стратегию прочного проникновения на рынок. Учитывая, что основным контингентом фармацевтического рынка является «экономичный» потребитель, установление низкой цены на лекарственный препарат привлечет больше потребителей.

Конкурентоспособность негосударственному аптечному учреждению может обеспечить ценообразование на основе воспринимаемой покупателем ценности лекарственной продукции. При использовании данного метода потребителю необходимо показать, что, покупая этот лекарственный препарат, он не только экономит средства, но и приобретает дополнительные ценности, которые могут оправдать назначение высокой цены [2,7].

Однако этот метод сложно использовать в Азербайджане; проблематичным является определение восприятия потребителем дополнительных ценностей и готовность оплатить их по той цене, которую предлагает производитель. Акцентиро-

вать внимание потребителей на дополнительных ценностях затруднительно, так как потребитель в Азербайджане ориентирован, в основном, на стоимость фармацевтической продукции.

Поэтому, аптечные учреждения Азербайджана корректируют ценообразование по мере прохождения лекарственным средством своего жизненного цикла. Например, на новую фармацевтическую продукцию, защищенную патентом и не имеющую аналогов, назначается высокая цена. Сниженные цены обычно встречаются на препараты-дженерики. Однако, часто завышение цены применяется с целью извлечения максимальной прибыли от реализации особо предпочтительной фармацевтической продукции (например, назначение сезонной высокой цены на противовирусные препараты).

К нарушениям, имеющим место, следует отнести и манипуляцию руководителей аптечных учреждений определенными ценовыми ориентирами которых придерживается потребитель. В этом случае малоизвестный безрецептурный лекарственный препарат может размещаться среди дорогих, хорошо рекламируемых средств, предназначенных для лечения того же состояния. Цена, как правило, оказывается завышенной. Ошибочное восприятие цены создается также на основе информации о том, что первоначально лекарственное средство стоило дороже или делается ссылка на более высокие цены конкурентов.

Таким образом, установление цены на фармацевтические препараты, в первую очередь, должно быть адекватным текущей рыночной ситуации. Фармацевтические мировые лидеры на территории Азербайджана при ценообразовании преследуют цель максимизации рынка, лидерства и т.д. Фармацевтические компании не лидеры следуют другим стратегиям ценообразования - себестоимость плюс надбавка и ценообразование на основе текущих цен.

Результаты проведенных исследований выявили, что отечественный фармацевтический рынок характеризуется большой эластичностью спроса. Дальнейшее развитие рынка зависит от стимулирования развития товара и использования ценообразовательной стратегии для прочного проникновения на рынок.

Негосударственные аптечные учреждения для выживания в условиях конкуренции должны учитывать восприятие потребителями ассортимента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева И.Ю., Панина О. В., Головинский В. В. Цены и ценообразование. Управленческий аспект. Учебное пособие. М.: КноРус; 2004.
2. Беспалов Н., Гнускина А., Мелик-Гусейн Д. и др. Краткий экскурс в систему ценообразования на фармрынке. ЦМИ: Фармэксперт; 2008; 9.
3. Быков В.А., Философова Т. Г. Конкуренция. Инновации. Конкурентоспособность. Учебное пособие для ВУЗ-ов, 2-ое изд. М.: Юнити-дана; 2008.
4. Герасименко В.В. Управление ценовой политикой компании. — М.: ЭКСМО, 2007.
5. Горбунов В.К. Математическая модель потребительского спроса. Теория и прикладной потенциал. М.: Экономика, 2004.
6. Дейли Д.Л. Эффективное ценообразование - основа конкурентного преимущества. М.: Вильямс; 2004.
7. Нэгл Т.Т. Стратегия и тактика ценообразования. Руководство по применению решений, приносящих прибыль. Спб.: Питер; 2004.
8. Смит М.С. Фармацевтический маркетинг: принципы, среда, практика. М.: Литтерра; 2005.
9. Туманов К.М. Ценообразование: влияние внешних и внутренних факторов. Фармацевтический вестник 2008; 34 (524).
10. Berger V.A. Pharmaceutical Products Press. An imprint of The Haworth Press, Inc. 2003; 17.

## SUMMARY

### THE ASPECTS OF PRICING POLICY IN AZERBAIJAN PHARMACEUTICAL SECTOR

**Jalilova K., Alieva K.**

*Azerbaijan Medical University, Department of pharmaceutical technology, economics and organization, Baku, Azerbaijan*

The effect of macro-, middle- and microeconomic factors on price formation in Azerbaijan pharmaceutical market has been studied. Worldwide pharmaceutical leaders have the goals to become leader on the pharmaceutical market of Azerbaijan and maximize



their market share. Non-leaders pharmaceutical companies use different strategies of price formation: prime cost plus markup, or price formation on the base of current prices.

It was revealed that domestic pharmaceutical market has high demand elasticity. Future market development is related to stimulation of product development, and hard penetration to the market through realization of price formation strategy.

Non-state pharmaceutical organizations to achieve the purpose of survive in conditions of high competition should take in to account the factor perceptions of assortment by customers.

**Keywords:** pricing policy, macro-, middle- and microeconomic factors, demand elasticity, perceptions of assortment.

## РЕЗЮМЕ

### АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНОВОЙ ПОЛИТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ АЗЕРБАЙДЖАНА

Джалилова К.И., Алиева К.Я.

*Азербайджанский медицинский университет, департамент фармацевтической технологии, экономики и организации, Баку, Азербайджан*

Изучено влияние на ценообразование в Азербайджане макро-, мезо- и микроэкономических факторов. Фармацевтические мировые лидеры на территории Азербайджана при ценообразовании преследуют цель максимизации рынка, лидерства и т.д. Фармацевтические компании, не лидеры, следуют другим стратегиям ценообразования - себестоимость плюс надбавка и ценообразование на основе текущих цен.

Результаты проведенных исследований выявили, что отечественный фармацевтический рынок характеризуется большой эластичностью спроса. Дальнейшее развитие рынка зависит от стимулирования развития товара и использования

ценообразовательной стратегии для прочного проникновения на рынок.

Негосударственные аптечные учреждения для выживания в условиях конкуренции должны учитывать степень информированности об ассортименте и, соответственно, его востребованность потребителями.

## რეზიუმე

აზერბაიჯანის ფარმაცევტულ დარგში ფასის ფორმირების პოლიტიკის ასპექტები

კ. ჯალილოვა, კ. ალიევა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის, ეკონომიკისა და ორგანიზაციის დეპარტამენტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია აზერბაიჯანში ფასწარმოქმნაზე მაკრო-, მეზო- და მიკრო-ეკონომიკური ფაქტორების გავლენა. ფარმაცევტული მსოფლიო ლიდერები აზერბაიჯანის ტერიტორიაზე ფასწარმოქმნისას მიზნად ისახავენ ბაზრის მაქსიმიზაციას, ლიდერობას და ა.შ., ხოლო ე.წ. არალიდერი ფარმაცევტული კომპანიები ფასწარმოქმნის სხვა სტრატეგიებს მიმართავენ, როგორცაა თვითღირებულება პლიუს ფასნამატი და ფასწარმოქმნის მიმდინარე ფასებზე დაყრდნობა.

ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ აზერბაიჯანის ფარმაცევტული ბაზრისთვის დამახასიათებელია მოთხოვნების დიდი ელასტიურობა. ბაზრის შემდგომი განვითარება დამოკიდებულია საქონლის განვითარების სტიმულირებასა და ფასწარმოქმნის სტრატეგიის გამოყენებაზე მათი ბაზარზე დამყარების მიზნით.

არასახელმწიფო სააფთიაქო დაწესებულებებმა კონკურენციის პირობებში გადარჩენის მიზნით უნდა მხედველობაში იქონიონ მომხმარებლის ინფორმირებისა და, შესაბამისად, მისი მოთხოვნების ხარისხი და დონე.

## ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯДЕР ШВА

<sup>1</sup>Лабахуа Т.Ш., <sup>1</sup>Джанашия Т.К., <sup>1</sup>Гедеванишвили Г.И., <sup>1</sup>Джохадзе Л.Д.,  
<sup>2</sup>Ткемаладзе Т.Т., <sup>2</sup>Абзианидзе Е.В.

<sup>1</sup>Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси;  
<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Активность кортикальных нейронов, имеющих отношение к ноцицептивной системе, как и активность нейронов других церебральных структур, подвержена модулирующим воздействиям, поступающим от ряда центров головного мозга. Одной из наиболее важных систем, оказывающих модулирующее влияние на активность нейронов коры больших полушарий, является серотонинергическая (5-НТ-ергическая) церебральная система ствола мозга [16-18,20]. Важнейшим компонентом 5-НТ-ергической системы головного мозга являются ядра шва (ЯШ). Нервные клетки ЯШ моносинаптически проецируются в кору головного мозга [9,13] и они способны модулировать деятельность нейронов коры больших полушарий. Имеются сведения о роли 5-НТ-ергических нейронов дорсомедиальных структур серого вещества головного мозга кошки в индукции “центральной” анальгезии [20] и участия нейронов ЯШ в феноменах анальгезии и гиперальгезии [8]. Ряд аспектов роли коры больших полушарий в механизмах боли и анальгезии по сей день недостаточно выяснены. Данные об участии нейронов коры больших полушарий в механизмах боли и анальгезии, а также клеточных и мембранных механизмах функционирования указанных единиц, весьма немногочисленны [16,17].

Целью исследования явилось изучение механизмов модулирующих воздействий стимуляции ядра шва на постсинаптические реакции нейронов соматосенсорной коры больших полушарий кошки, которые испытывают возбуждающие синаптические влияния от ноцицептивных афферентов при стимуляции пульпы зуба и вентропостеромедиального ядра таламуса.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 14 кошках в условиях острого эксперимента. В экспериментах руководствовались требованиями Международной Ассоциации по изучению боли.

Оперативные процедуры (трахеотомия, катетеризация бедренной вены, наложение пневмоторакса и трепанация черепа над перикруциатной областью коры) осуществлялись под эфирным наркозом, после чего животному внутривенно вводили  $\alpha$ -хлоралозу (40мг/кг). ЯШ и вентропостеромедиальное ядро (ВПМЯ) таламуса раздражали стереотаксически ориентированными [21] константовыми биполярными электродами с межполюсным расстоянием 0,5 мм. В клыках верхней челюсти просверливались отверстия, через которые для стимуляции пульпы этих зубов вводили тонкие проволочные электроды. Животное обездвигивали путем внутривенной инъекции миорелаксанта (ардуан) и переводили на искусственное дыхание. Перед иммобилизацией тестировали порог (П) болевого раздражения афферентов зубной пульпы. Пороговой считалась интенсивность стимула, при которой у животного возникала соответствующая поведенческая моторная реакция – рефлекс открывания рта.

Активность кортикальных нейронов отводили внутриклеточно посредством стеклянных микроэлектродов, заполненных раствором цитрата калия (2.0 М/л). Нейроны идентифицировали как ноцицептивные, если в них возникали синаптические потенциалы только в ответ на раздражение афферентов зубной пульпы. Нейроны второй группы возбуждались как при раздражении зубной пульпы, так и при умеренной по силе стимуляции ВПМЯ таламуса. Нейроны, которые активизировались ноцицептивными и неноцицептивными влияниями, идентифицировались как конвергентные [2]. Регистрация электрических сигналов от нервных клеток осуществлялась с помощью усилителя постоянного тока MEZ-8101. Параллельно потенциалы записывались на магнитную ленту магнитографа ТЕАК-R-80 для последующего воспроизведения и анализа. По окончании эксперимента через электроды, введенные в ЯШ

и ВПМЯ таламуса, пропускали ток для создания электрокоагуляционных меток. Локализацию кончиков электродов верифицировали гистологически на фронтальных срезах коры.

Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием стандартных приемов, в частности, расчета t-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными в случае  $p \leq 0.05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Полученные посредством внутриклеточного отведения ответы нейронов соматосенсорной коры, активируемых влияниями, поступающими по восходящим ноцицептивным путям, свидетельствуют о том, что синаптические реакции, возникающие в кортикальных нейронах в ответ на кортикопетальные залпы специфической болевой модальности, сходны с ответами нейронов соматосенсорной коры на влияния других сенсорных модальностей. Исследована внутриклеточная активность 15 корковых нейронов, отвечающих на раздражение пульпы зуба, ВПМЯ таламуса, и удовлетворяющих критерии анализа. Мембранный потенциал (МП) покоя исследованных нейронов на протяжении всего времени отведения составлял не менее 58 мВ. 6 клеток идентифицированы как ноцицептивные, а 9 – как конвергентные. Глубина локализации упомянутых нейронов варьировала в пределах от 1.23 до 2.50 мм. Эффективными способами раздражения для активации ЯШ оказались короткие высокочастотные серии стимулов. Изолированные раздражения ЯШ вызывали в части исследуемых нейронов дискретные, относительно коротколатентные реакции в виде сложных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) (рис. 1) и на фоне деполяризации возникали один или несколько потенциалов действия. В других клетках, примерно с такими же задержками, возникали тормозящие постсинаптические потенциалы (ТПСП) значительной амплитуды и длительности (120–140 мс), на протяжении которых генерация спайковой активности блокировалась (рис. 1 и 2А, 2-8). Влияние кондиционирующего электрического раздражения ЯШ на синаптические процессы в шести указанных ноцицептивных нейронах соматосенсорной коры было исследовано при тест-стимуляции пульпы зуба. Независимо от вида первичного ответа кондиционирующие раздражения ЯШ приводили к длительному по-

давлению синаптических реакций, вызываемых в кортикальных нейронах раздражением ноцицептивных входов. Внутриклеточная реакция конвергентных нейронов, отвечающих на раздражение пульпы зуба и на раздражение ВПМЯ таламуса, при котором возбуждались как ноцицептивные, так и неноцицептивные афферентные пути, развивались в последовательности: возбуждающий постсинаптический потенциал -пик- тормозящий постсинаптический потенциал (ВПСП-пик-ТПСП) (рис. 1 и 2). Когда кондиционирующее раздражение ЯШ предшествовало тестирующей стимуляции пульпы зуба и ВПМЯ таламуса, все синаптические компоненты в составе ответов на тест стимуляцию (ВПСП-пик-ТПСП) при определенных интервалах между кондиционирующими и тестирующими раздражениями испытывали интенсивное подавление, максимальный угнетающий эффект кондиционирующей стимуляции ЯШ отмечался при продолжительности тест-интервалов 400-800 мс.

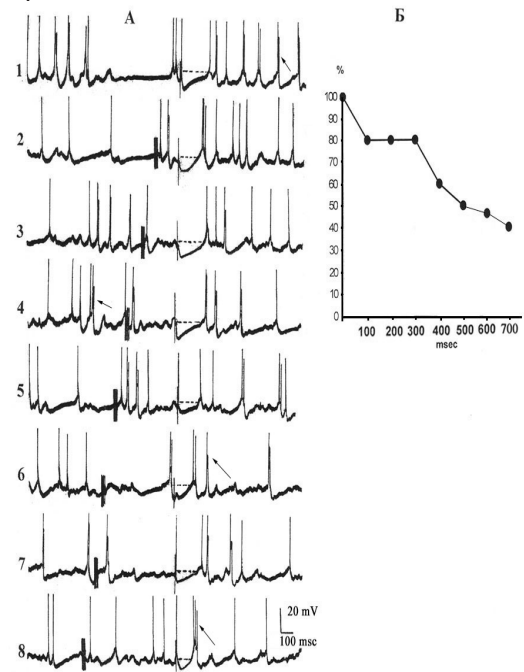


Рис. 1. Влияние электрической стимуляции ядер шва на постсинаптические ответы ноцицептивного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением пульпы зуба.

На А. 1-эффект изолированного раздражения пульпы зуба. 2-8 – Влияние кондиционирующего раздражения ЯШ короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызываемую тестирующим раздражением пульпы зуба, при разных интервалах между раздражениями. Б- зависимость нормированной амплитуды ТПСП % нейрона,

вызываемого раздражением пульпы зуба, от интервала между кондиционирующим раздражением ЯШ и тестирующим раздражением пульпы зуба (мс). За 100% принята амплитуда ТПСП нейрона в отсутствие раздражения ЯШ. Глубина локализации нейрона 2,1 мм, мембранный потенциал (МП) – 59 мВ. Стрелками обозначены предполагаемые дендритные потенциалы действия (ДПД)

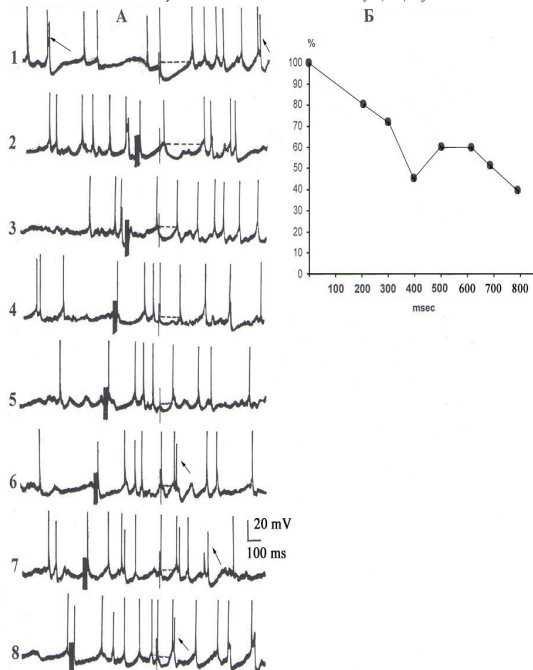


Рис. 2. Влияние электрической стимуляции ядер шива на постсинаптические ответы нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением вентропостеромедиального ядра таламуса.

На А. 1 - ответ нейрона на одиночное раздражение ВПМЯ. 2-8 – сочетание кондиционирующего раздражения ЯШ с тестирующим раздражением ВПМЯ. Б – зависимость нормированной амплитуды ТПСП% нейрона, вызываемого раздражением ВПМЯ таламуса, от интервала между кондиционирующим раздражением ЯШ и тестирующим раздражением ВПМЯ (мс). За 100% принята амплитуда ТПСП нейрона в отсутствие раздражения ЯШ. Глубина локализации 2,4 мм, МП -62 мВ. Стрелками обозначены ДПД

В исследованных нейронах соматосенсорной коры были зарегистрированы потенциалы действия (ПД) заметно меньшей амплитуды и длительности. Они могли наблюдаться как в составе фоновой активности ноцицептивных и конвергентных нейронов, так и в составе ответов, вызванных ноцицептивной стимуляцией пульпы зуба и ВПМЯ таламуса. Такие ПД чаще возникали после генерации “полномерных”

ПД. В ряде случаев подобные ПД уменьшенных амплитуд и длительности могли возникать независимо от “полномерных” ПД или предшествовать им (рис. 1А и 2А, отмечены стрелками).

Одним из эффектов, оказываемых стимуляцией ЯШ на исследуемые ноцицептивные и конвергентные нейроны соматосенсорной коры кошки, было развитие позднего длительного неспецифического подавления соматических реакций, вызываемых в таких нейронах возбуждением соматических афферентных путей – и ноцицептивных и конвергентных. Наиболее четко подобное угнетение выражалось в отношении ТПСП, развивающихся после комплекса ВПСП-пик. Длительность подобных тормозных эффектов превышала 700-800 мс.

Интерпретация механизмов постсинаптических эффектов, вызываемых в ноцицептивных и конвергентных нейронах соматосенсорной коры стимуляцией ЯШ, осложняется тем обстоятельством, что чувствительные к 5-НТ мембранные рецепторы разнообразны и образуют множество подтипов и подгрупп. Внутриклеточные отведения от нейронов соматосенсорной коры, активируемых влияниями, которые поступают по восходящим ноцицептивным путям, свидетельствуют о том, что синаптические реакции, возникающие в кортикальных нейронах в ответ на кортикопетальные залпы специфической болевой модальности, в принципе сходны с ответами нейронов соматосенсорной коры на влияние других сенсорных модальностей. Действие 5-НТ включает в себя опосредуемое аденилатциклазой возрастание уровня цАМФ, которая активирует протеинкиназу, что приводит к фосфорилированию многих субстратных белков, в том числе, белков калиевых каналов [7]. Очевидно, одним из основных базисных эффектов, обусловленных действием 5-НТ и опосредованных цАМФ, является увеличение  $K^+$  проводимости через мембраны нервных клеток, обладающими 5-НТ рецепторами. Основную роль в повышении проводимости, по всей вероятности, играют не потенциалзависимые, а  $Ca^{2+}$ -активируемые  $K^+$ -каналы, сопряженные с 5-НТ<sub>1A</sub> рецепторами [1]. Следует подчеркнуть, что действие 5-НТ, видимо, является более сложным, так как указанный нейротрансмиттер/модулятор действует на рецепторы двух различных типов, одни из которых связаны с открытием, а другие опосредуют уменьшение калиевой проводимости [3]. 5-НТ оказывает модулирующее действие на холинергическую передачу [11,22] и

влияет на нейронные системы ГАМК-ергического торможения, возможно, непосредственно влияя на ГАМК-ергические тормозные интернейроны [15]. 5-НТ-ергические входы активно взаимодействуют с нейронными цепями, в которых реализуется глутаматергическая передача [19]. Показано, что аппликация 5-НТ облегчает импульсные реакции нейронов соматосенсорной коры, вызванные тактильными раздражениями, и модулирует ответы многих клеток на условную стимуляцию [5]. Обнаружено, что возбуждающие ответы нейронов префронтальной коры крыс, вызванные болевым раздражением хвоста или стимуляцией медиодорсального ядра таламуса, угнетались после предшествующей стимуляции ЯШ [18]. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что не только возбуждающие эффекты в ноцицептивных и конвергентных кортикальных нейронах, но и поствозбудительное торможение в них испытывают длительную депрессию после раздражения ЯШ короткими высокочастотными сериями стимулов. Неспецифический характер такой депрессии наводит на мысль о преимущественно пресинаптической природе данного феномена, тем более, что наличие 5-НТ рецепторов на пресинаптических терминалах в коре убедительно доказано. Пресинаптические 5-НТ ауторецепторы обеспечивают ауторегуляцию эффектов последнего по механизму обратной связи [6].

К настоящему времени в литературе накопилось достаточно экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что в дендритах нейронов различных структур ЦНС позвоночных животных могут генерироваться распространяющиеся ПД. Результаты предположительно внутридендритных отведений указывают на то, что деполяризация мембраны многих центральных нейронов может в ряде случаев вызывать ПД в дендритах по закону “все или ничего” и эти потенциалы могут достигать сомы клетки и регистрироваться в ней как ПД. Повышенная вариабельность амплитуды предположительно дендритных ПД в наших экспериментах исключает возможность того, что подобные потенциалы иницируются в начальном сегменте аксона исследуемых кортикальных нейронов. На основании различий параметров предполагаемых дендритных ПД, отводимых от одного и того же нейрона, можно предположить, что в нейронах новой коры существуют множественные триггерные зоны генерации ПД [4]. Предполагаемые дендритные ПД, согласно существующему мнению обе-

спечиваются токами через  $Ca^{2+}$ - каналы, которые могут быть распределены на мембране как сомы, так и дендритов. В связи с этим, определенный интерес представляют данные о существенных влияниях ряда нейромедиаторов и нейропептидов на  $Ca^{2+}$ -токи. В частности, показано, что 5-НТ увеличивает содержание в нейронах внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [10] и достаточно интенсивная стимуляция ЯШ в наших экспериментах могла в определенной мере содействовать генерации дендритных ПД.

Способность дендритов нейронов генерировать ПД независимо от событий в основной триггерной зоне нейрона - аксонном холмике, заметно усложняет представление об интегративных процессах в нервных клетках, как о простой алгебраической суммации деполяризующих и гиперполяризующих влияний на соматосенсорную мембрану. В частности, суммация возбуждающих эффектов до уровня генерации ПД, видимо, может происходить не только в аксонном холмике, но и во множественных локусах дендритов. Дендритный аппарат при этом продолжает рассматриваться в качестве сложного нейрохимического интегратора [4].

Таким образом, раздражение ЯШ приводит к высвобождению 5-НТ и повышению уровня последнего в коре. 5-НТ воздействует на нейроны-цели посредством множественных и разнообразных 5-НТ-рецепторов и систему вторичных посредников и обуславливает существенную модуляцию активности соответствующих популяций кортикальных нейронов. Наиболее значительным эффектом при этом является общее подавление синаптических реакций, вызываемых в кортикальных нейронах активацией ноцицептивных входов. Вероятно, подобная модуляция основывается на вовлечении как пре-, так и постсинаптических интракортикальных механизмов и представляет собой важный аспект центрального антиноцицептивного действия церебральной 5-НТ-ергической системы.

Настоящая работа была выполнена при поддержке гранта GNSF/ST08/6-471.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамец И.И., Самойлович И.М. Взаимное модулирующее влияние 5-НТ и дофамина при их воздействии на нейроны спинальных ганглиев крыс. *Нейрофизиология* 1991; 23(2): 168-173.

2. Баклаваджян О.Г., Дарбинян, А.Г., Татурян И.Х. Реакции нейронов различных структур гипоталамуса на раздражение пульпы зуба и А-волокон седлищного нерва у кошки. *Нейрофизиология* 1986; 18(2): 171-180.
3. Дятлов В.А. Бимодальное действие серотонина на глутамат - индуцируемые ионные токи в нейронах виноградной улитки. *Нейрофизиология* 1989; 21(3): 411-413.
4. Лабахуа Т.Ш., Окуджава, В.М. Электрогенез вызванных потенциалов коры больших полушарий мозга. Тбилиси: Мецниереба; 1992.
5. Сторожук В.М., Зинюк Л.Э. Реакции нейронов неокортекса, вызванные стимуляцией безымянной субстанции у кошек. *Нейрофизиология* 1992; 24(1): 11-20.
6. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы. М.: Мир; 1990.
7. Adams W.B., Levitan I.B. R15 Aplysia. Intracellular injection of protein kinase inhibitor blocks the serotonin-induced increase in K<sup>+</sup> conductance in Aplysia neuron R15, *Proc. Nat. Akad. Sci. USA. Biol. Sci.* 1982; 79(12): 3877-3880.
8. Big B., Fields H.L., Williams J.T., Pan, Z.Z. Roles of  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  -adrenoceptors in the Nucleus Raphe Magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J. Neuroscience* 2003; 23(21): 7950-7957.
9. Bloom F.F. What is the role of general activating systems in cortical function? *Neurobiology of Neocortex*. P. Rakic and W.Singer (eds.) John and Sons Lim.Co. Berlin: 1988; 407- 421.
10. Boyle M.B., Klein V., Smith S.J., T.R.Kandel T.R. Serotonin increases intracellular Ca<sup>2+</sup> transient in voltage-lamped sensory neurons of *aplysia californica*. *Proc.Nat.Acad.Sci., USA, Biol.Sci.* 1984; 81(23): 7642-7646.
11. Bluth R., Langnickel R., Off T. Modulation by dopaminergic and serotonergic systems of cholinergic interneurons in nucleus accumbens and striatum. *Pol. J. Pharmacol. and Pharm.* 1985; 37(6): 753-763.
12. Celada P., M. Puig V., Martin-Ruiz P., Casanovas J.M., Artigas F. Control of the serotonergic system by the medial prefrontal cortex. Potential role in the etiology of PTSD and depressive disorders. *Neurotoxicity Research* 2002; 4 (5-6): 409-419.
13. Foote S.J., Morison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function. *Ann. Rev. Neurosci.* 1987; 10: 67-95.
14. Guiard B.P., Guilloux J.P., Reperent C., Hunt S.P., Toth M., Gardier A.M. Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal Raphe Nucleus controls serotonin release in the mouse frontal cortex. *Molecular pharmacology* 2007;72(6): 1411- 1418.
15. Guy N., Ropert N. Serotonin facilitates GABAergic inhibition on hippocampal CA1 neurons in vitro. *J. Physiol.* 1990; 423: 94.
16. Kenshalo D.R., Iwata K., Sholas M. and Thomas D.A. Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 2000; 84(2): 719-729.
17. Labakhua T.Sh., Dzhanchashia T.K., Gedevanishvili G.I., Abzianidze E.V., Tkemaladze T.T. Postsynaptic reactions in somatosensory cortex neurons activated by stimulation of nociceptors: modulation upon stimulation of the Central Grey, Locus Coeruleus and Substantia Nigra. *Neurophysiology* 2009; 41(2): 160-172.
18. Mantz J., Godbout R., Tassin J.P., Glowinski J., A.M. Thierry A.M. Inhibition of spontaneous and evoked unit activity in the rat medial prefrontal cortex by mesencephalic raphe nuclei. *Brai Res.* 1990; 524(1): 22-30.
19. Pape H., McCormick D.A. Noradrenaline and serotonin selectively modulate thalamic burst firing by enhancing a hyperpolarization-activated cation current. *Nature* 1989; 340 (6236):715-718.
20. Puig M.V., Artigas F., Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by Raphe stimulation in vivo. Involvement of serotonin and GABA. *Cerebral cortex* 2005; 15(1): 1-14.
21. Reinozo-Suarez F. *Topographischer Hirnatlas der Katze* E. Merck. Darmstadt: 1961.
22. Sah Dinah W.J. Neurotransmitter modulation of calcium current in spinal cord neurons. *J. Neurosci.* 1990; 10(1): 136-141.

## SUMMARY

### POSTSYNAPTIC REACTIONS OF CEREBRAL CORTEX NEURONS, ACTIVATED BY NOCICEPTIVE AFFERENTS DURING STIMULATION OF THE RAPHE NUCLEI

<sup>1</sup>Labakhua T., <sup>1</sup>Janashia T., <sup>1</sup>Gedevanishvili G., <sup>1</sup>Jokhadze L., <sup>2</sup>Tkemaladze T., <sup>2</sup>Abzianidze E.

<sup>1</sup>I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

On cats, we studied the influence of stimulation of the Raphe nuclei (RN) on postsynaptic processes

evoked in neurons of the somatosensory cortex by stimulation of nociceptive (intensive stimulation of the tooth pulp) and nonnociceptive (moderate stimulation of the ventroposteromedial – VPM- nucleus of the thalamus) afferent inputs. 6 cells, selectively excited by stimulation of nociceptors and 9 cells, activated by both the above nociceptive and non-nociceptive influences (nociceptive and convergent neurons, respectively) were recorded intracellular. In neurons of both groups, responses to nociceptive stimulation (of sufficient intensity) looked like an EPSP-spike-IPSP (the letter of significant duration, up to 200-300 ms) complex. Conditioning stimulation of the RN which preceded test stimulus applied to the tooth pulp or VPM nucleus by 100 to

800 ms, induced 40-60 % decrease of the IPSP amplitude only, while maximal effect of influence, in both cases, was noted within intervals of 300-800 ms between conditioning and test stimulus. During stimulation of the RN, serotonin released via receptor and second messengers, provides postsynaptic modulation of GABAergic system, decreasing the IPSP amplitude which occurs after stimulation of both the tooth pulp and VPM thalamic nucleus. This process may be realized through either pre- or postsynaptic mechanisms.

**Keywords:** raphe nuclei, somatosensory cortex, nociception, modulation of postsynaptic reactions, serotonin (5-HT).

## РЕЗЮМЕ

### ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯДЕР ШВА

<sup>1</sup>Лабахуа Т.Ш., <sup>1</sup>Джанашия Т.К., <sup>1</sup>Гедеванишвили Г.И.,  
<sup>1</sup>Джохадзе Л.Д., <sup>2</sup>Ткемаладзе Т.Т., <sup>2</sup>Абзианидзе Е.В.

<sup>1</sup>Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси;  
<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Исследовано влияние электрической стимуляции ядер шва (ЯШ) на постсинаптические процессы, вызываемые в нейронах соматосенсорной коры кошек раздражением ноцицептивных (интенсивное раздражение пульпы зуба), и неноцицептивных (умеренное по силе раздражение вентропостеромедиального ядра – ВПМЯ-таламуса) афферентных входов. Проанализированы внутриклеточные отведения активности 6 нейронов, активируемых исключительно вследствие стимуляции ноцицепторов и 9 нейронов, активируемых как ноцицептивными, так и не-

ноцицептивными влияниями (ноцицептивных и конвергентных нейронов соответственно). В условиях стимуляции ЯШ, высвобождение в коре серотонина (5-НТ), действующего на рецепторы и вторичные посредники, модулирует постсинаптическую активность в ГАМК-ергической системе, уменьшая амплитуду тормозящих постсинаптических потенциалов, возникающих вследствие стимуляции как ноцицепторов, так и низкопороговых афферентных входов. Этот процесс может быть опосредован не только пре- но и постсинаптическими механизмами.

## რეზიუმე

ნაკერის ბირთვის ელექტრული გაღიზიანებით გამოწვეული დიდი ტვინის ქერქის ნეირონების პოსტსინაფსური რეაქციები ნოციცეპტორების გაღიზიანებისას

<sup>1</sup>თ. ლაბახუა, <sup>1</sup>თ. ჯანაშია, <sup>1</sup>გ. გედევანიშვილი, <sup>1</sup>ლ. ჯოხაძე <sup>2</sup>თ. ტყემალაძე, <sup>2</sup>ე. აბზიანიძე

<sup>1</sup>ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი;  
<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია ნაკერის ბირთვის ელექტრული გაღიზიანების გავლენა ექსპერიმენტში კატე-

ბის სომატოსენსორული ქერქის ნეირონების აქტივობაზე, რომელიც მიიღებოდა როგორც

ნოციცეპტური (კბილის პულპის ინტენსიური გაღიზიანების), ასევე არანოციცეპტური და კონვერგენტული (თვალბუდის ნერვის და თაღამუსის ვენტროპოსტერომედიალური ბირთვის ზომიერი ინტენსივობის) ნეირონების გაღიზიანების მეშვეობით. გაანალიზებულია ნეირონის უჯრედშიდა აქტივობა, რომლებიც პასუხობდნენ მხოლოდ ნოციცეპტურ, და 9 ნეირონის აქტივობა, რომლებიც პასუხობდნენ, როგორც ნოციცეპტურ, ასევე არანოციცეპტურ გაღიზიანებას (შესაბამისად, ნოციცეპტური და კონვერგენტული). ნაკერის ბირთვის

ელექტრული გაღიზიანება, იწვევს რა ქერქში სეროტონინის (5-HT) გამონთავისუფლებას, რომელიც მოქმედებს რეცეპტორებსა და მეორად შუამავლებზე, გაემ-ერგულ სისტემაში ახდენს პოსტსინაფსური აქტივობის მოდულაციას, ამცირებს შემაკავებელი პოსტსინაფსური პოტენციალის ამპლიტუდას, რომელიც წარმოიშვება როგორც ნოციცეპტორების, ასევე დაბალზურბლოვანი აფერენტული შესაფლების გაღიზიანებისას. ეს პროცესი შეიძლება ხორციელდებოდეს, როგორც პრე-ისე პოსტსინაფსური მექანიზმებით.

---

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS SPP.

Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Гаччиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент микробиологии и иммунологии, Грузия*

Нозокомиальные инфекции являются одной из основных проблем в лечении госпитализированных больных, причем стафилококки являются одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. По данным Национальной системы по контролю за нозокомиальными инфекциями (NNIS, США) *S. aureus* является причиной развития 12% всех нозокомиальных инфекций в США, 19% послеоперационных раневых инфекции, 16% инфекций кровяного русла, 20% нозокомиальной пневмонии. Способность микроорганизмов переходить от колонизации в форму нозокомиальной инфекции развивается под действием многократного применения инвазивных методов диагностики, а также при постоянном воздействии антибактериальных препаратов, применяемых в ходе лечения. Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности конкретного возбудителя. Так как в большинстве случаев лечение начинается

эмпирически, необходимо располагать локальными данными об эпидемиологии антибиотикорезистентности.

В последние годы во всем мире отмечается рост резистентности стафилококков к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем показатели резистентности могут значительно различаться в разных странах и географических регионах. Весьма тревожным фактором является так же появление и распространение метициллинорезистентных *S. aureus* не только среди возбудителей госпитальных, но и внебольничных инфекций.

Следует отметить, что нельзя ориентироваться только на данных зарубежных исследований, поскольку это связано с различием в политике применения антибиотиков в разных странах, чем и объясняется не одинаковая распространенность антибиотикорезистентности [1-8,10].



Целью данного исследования явилось изучение активности антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов стафилококков.

**Материал и методы.** В исследование были включены 115 клинических штаммов стафилококка, выделенных в 2005-2010 г.г. от пациентов с раневой инфекций, госпитализированных в нескольких хирургических стационарах г. Тбилиси, развившейся после 48 часов пребывания в стационаре. Материалом для микробиологического исследования служили раневое отделяемое, кровь, отделяемое дренажей и др.

Идентификация стафилококков проводилась на основании морфологических и фенотипических характеристик: морфология колоний на кровяном агаре, наличие способности к плазмакоагуляции и лецитиназной активности, биохимическая идентификация проводилась посредством тест-системы API 20 STAPH (bio Merieux); чувствительность к антибиотикам разных групп - методом серийных разведений в агаре в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США [9].

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования оказалось, что видовой состав выделенных штаммов, представлен как коагулазоположительными (*Staphylococcus aureus*), так и коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*). В течение анализируемого периода наблюдалось изменение количественного соотношения коагулазоположительных и коагулазонегативных штаммов стафилококков.

В 2005-2010 г.г. из общего числа стафилококков был выделен 61 штамм, причем золотистые стафилококки (*S. aureus*) составляли 72,1% (44 штамма), а эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*) - 17 штаммов (27,9%). Из 44 штаммов *S. aureus* метициллинорезистентными (MRSA) оказались 14 штаммов (31,8%) и метициллиносенситивными (MSSA) - 30 штаммов (68,2%). Из 17 штаммов *S. epidermidis* метициллинорезистентными было всего 2 штамма (11,8%), а метициллиносенситивными - 15 штаммов (88,2%).

Из 54 стафилококковых штаммов, выделенных в 2008-10 г.г. штаммы *S. aureus* составили 29 (53,7%), а *S. epidermidis* - 25 штаммов (46,3%). Из 29 штаммов *S. aureus* метициллинорезистентными оказалось 19 (65,5%), а метициллиносенситивными - 10 (34,5%), что же касается эпидермальных стафилококков, то среди них метициллинорезистентными было 9 штаммов (36,0%), а метициллиносенситивными проявляли 16 штаммов (64,0%).

Важной особенностью выделенных стафилококков является стабильное возрастание устойчивости к метициллину. Так, если в 2005-08 г.г. метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA) выделялись в 31,8% случаев, то в 2008-10 г.г. уже 65,5% случаев т.е. в 2 раза больше. Такая же тенденция наблюдалась и среди штаммов *S. epidermidis*, если в 2005-08 г.г. метициллинорезистентные штаммы *S. epidermidis* были выделены всего в 2-х случаях (11,8%), то уже в 2008-10 г.г. было выделено 9 штаммов (36%), т.е. число метициллинорезистентных штаммов *S. epidermidis* возросло в 3 раза.

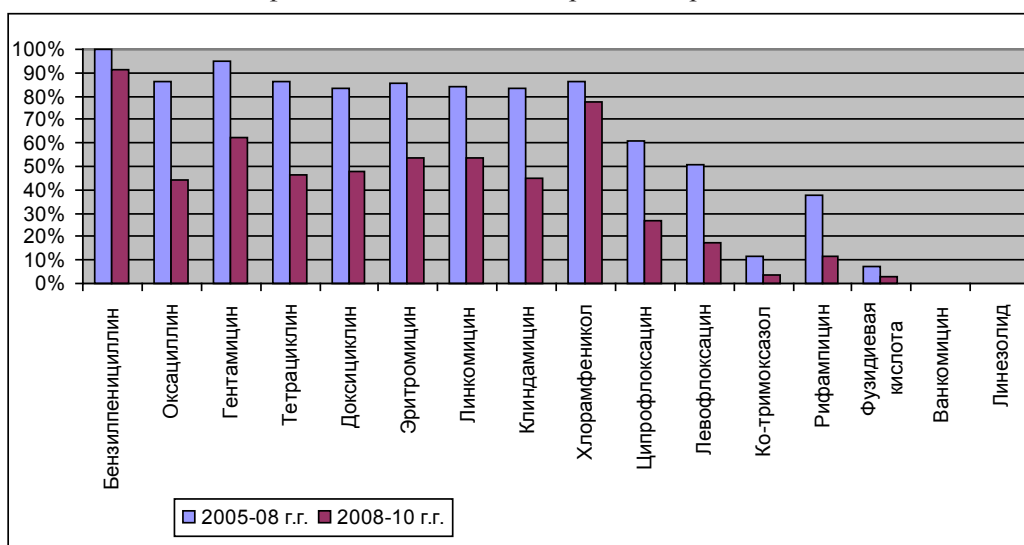


Рис. Динамика роста антибиотикорезистентности *Staphylococcus spp.* с 2005-2010 г.г.

Анализ изучения антибиотикорезистентности стафилококков (рис.) показал, что практически все выделенные штаммы были резистентны к бензилпенициллину. Было выявлено также значительное увеличение резистентности стафилококков к аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам и линкозамидам; полученные результаты показали увеличение количества стафилококков нечувствительных к фторхинолонам. В отношении хлорамфеникола выделенные стафилококки сохраняли стабильно высокий уровень резистентности. Ко-тримоксазол характеризовался хорошей антистафилококковой активностью. Высокая эффективность в отношении стафилококков отмечалась и у фузидиевой кислоты.

Следует отметить, что выделенные стафилококковые штаммы характеризовались 100% чувствительностью к ванкомицину и линезолиду.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о весьма значительной роли стафилококков в этиологии нозокомиальных инфекций, также о неуклонном росте числа метициллинорезистентных стафилококков, что ведёт к резкому сужению спектра применяемых антибактериальных препаратов, т.к. метициллинорезистентные стафилококки нечувствительны не только ко всем β-лактамам антибиотикам, но и ко многим другим группам антибактериальных препаратов.

Исходя из вышесказанного необходимо осуществлять постоянный мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре, т.к. политика применения антибиотиков в каждом стационаре должна формироваться в зависимости от локальной картины антибиотикорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дехнич А.В., Эйдельштейн И., Нарезкина А.Д., и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования, *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2002; 4: 325-36.
2. Сабирова Е.В., Гординская Н.А., Абрамова Н.В., Некаева Е.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных в ожоговом центре в 2002-2008 г.г. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12(1): 77-81.

3. Страчунский Л.С., Белькова Ю.А., Дехнич А.В. Внебольничные MRSA - новая проблема антибиотикорезистентности. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005; 7(1):32-46.
4. Church D., Elsayld S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 403-34.
5. Daum R.S., Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl. J. Med.* 2007; 357:380-90.
6. Frazce B. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and tissue infections. *Ann. Emerg. Med.* 2005; 46(3): 311-320.
7. Gosbell I.B., Mercer J.L., Neville S.A., Chant K.G. Munro R. Community - acquired, non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (NORSA) in south western Sydney. *Pathology* 2001; 33: 206-210.
8. Hsueh P.R., Teug L.Y., Chen W.H. et al. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan from 1986 to 2001. *Antimicrob. Agent Chemother.* 2004; 48:1361-4.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. CLSI Document M 100-S4. 2008: 22(1).
10. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 647-50.

## SUMMARY

### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF NOSOCOMIAL STRAINS OF STAPHYLOCOCCUS SPECIES

**Chikviladze D., Metreveli D., Gachechiladze Kh., Mikeladze M.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Microbiology and Immunology, Georgia*

115 clinical strains of *Staphylococcus* species were isolated in 2005-2010 and investigated from patients with wound infections hospitalized in Tbilisi surgical clinics. Detection of sensitivity/resistance to several groups of antibiotics, was detected by serial dilution method on agar media. During the period of testing, was detected increase in 2-fold of methicillin-resistant *St. aureus* and in 3-fold of methicillin-resistant *St. epidermidis* strains. Important increase of resistant

Staphylococcus strains was identified to aminoglycosids, macrolids, lincosamines, tetracyclins and fforchuinolons. Investigated strains of staphylococci were characterized by 100% sensitivity to vancomycine and linezolid.

**Keywords:** nosocomial infections, staphylococcus, antibiotic resistance.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS SPP.

**Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Гаччиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии, Грузия*

Проведено изучение динамики антибиотикорезистентности 115 клинических штаммов Staphylococcus spp., выделенных в 2005-2010 гг., от пациентов с раневой инфекцией госпитализированных в нескольких хирургических стационарах г. Тбилиси. Определение чувствительности/резистентности к антибиотикам разных групп проводили методом серийных разведений в агаре. За период наблюдения отмечено увеличение числа метициллинорезистентных штаммов S. aureus в 2 раза, а метициллинорезистентных штаммов S. epidermidis в 3 раза. Выявлено значительное повышение резистентности стафилококков к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам и

фторхинолонам. Изученные штаммы стафилококка характеризовались 100% чувствительностью к ванкомицину и линезолиду.

## რეზიუმე

Staphylococcus spp. ნოზოკომიალური შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა

დ. ჩიკვილაძე, დ. მეტრეველი, ხ. გაჩეჩილაძე, მ. მიქელაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მიკრობიოლოგიის და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

შესწავლილია 2005-2010 წლებში ქ. თბილისის სხვადასხვა ქირურგიულ სტაციონარში ჰოსპიტალიზირებული ჭრილობის ინფექციის მქონე პაციენტებისგან გამოყოფილი Staphylococcus spp. 115 კლინიკური შტამის ანტიბიოტიკორეზისტენტობის დინამიკა. ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძობელობა/რეზისტენტობის შესწავლა ტარდებოდა სერიული გაზავების მეთოდით აგარში. კვლევის პერიოდში აღინიშნა S. aureus მეტიცილინრეზისტენტული შტამების რიცხვის მატება 2-ჯერ, ხოლო S. epidermidis მეტიცილინრეზისტენტული შტამების – 3-ჯერ. გამოვლინდა სტაფილოკოკების რეზისტენტობის მკვეთრი ზრდა ამინოგლიკოზიდების, მაკროლიდების, ლინკოზამიდების, ტეტრაციკლინებისა და ფტორქინოლონების მიმართ. შესწავლილი სტაფილოკოკური შტამები ხასიათდებოდნენ 100% მგრძობელობით ვანკომიციინის და ლინელოლიდის მიმართ.

## ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ВЫСОКОГОРНЫХ РАЙОНОВ АДЖАРСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ

Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Грузия*

Облучение людей на земле происходит за счет трех источников излучения – природных, техногенных и медицинских, причем вклад природных источников ионизирующего излучения (ИИИ) в суммарные дозы облучения людей в большинстве случаев является основным. В зависимости от геолого-геофизических и географических характеристик территории, климатических условий и др. их вклад в суммарную дозу может составлять от 60 до 95 % [1].

Облучение природными ИИИ формируется за счет природных радионуклидов (ПРН), которые содержатся в окружающей природной среде, теле человека, продуктах питания, питьевой воде, а также в среде обитания людей. Происхождение ПРН и их содержание в природной среде в ее естественном состоянии не связано с хозяйственной деятельностью человека, что отражено в самом названии этих радионуклидов. Традиционно к ПРН принято относить радионуклиды природных радиоактивных семейств  $^{238}\text{U}$  и  $^{232}\text{Th}$ , а также  $^{40}\text{K}$ , хотя в настоящее время известны несколько сот радионуклидов естественного происхождения. Связано это исключительно с малой распространенностью последних в земной коре, вследствие чего они практически не влияют как на природный радиационный фон, так и облучение жителей земли.

Внутреннее облучение населения определяется рядом факторов, из которых важнейшими являются калий-40 и радиоактивный газ радон.

Определение доз внутреннего облучения за счет природных радионуклидов, поступающих в организм из внешней среды, требует учета многих факторов. Попавшие внутрь организма человека по пищевым цепочкам с продуктами питания и питьевой водой, а также с вдыхаемым воздухом, радионуклиды, как и стабильные изотопы, вступают в обменные процессы, могут избирательно накапливаться в критических органах (например, радий - в костях), либо более-менее равномерно

распределяться по всему организму (как углерод, калий). Имеют значение скорость и пути выведения радионуклида, виды и энергетические характеристики излучения, образующегося при его распаде, длительность периодов полураспада и ряд других.

Заметный вклад в дозу внутреннего облучения вносит калий-40, который является биогенным элементом, содержится во всех животных и растительных продуктах и поступает в организм человека главным образом с пищей.

Попадая внутрь организма, калий-40 вызывает внутреннее облучение, достигающее 170-180 мкЗв, или 8% всей годовой эффективной дозы. Определенное значение в формировании доз внутреннего облучения имеют рубидий-87, свинец-210, полоний-210, полоний-214, а из космогенных радионуклидов – углерод-14 [3,5,6].

Одной из наиболее важных особенностей природных ИИИ является вариабельность их величины в весьма широких пределах. Это создает серьезные проблемы, связанные как с контролем природного облучения людей, так и возможностями снижения их облучения. Наиболее важной из этих проблем является выявление групп населения, подвергающегося повышенному облучению природными ИИИ.

В связи с тем, что основную часть средней дозы облучения населения создают регулируемые источники излучения (в том числе природные радионуклиды, содержащиеся в продуктах питания и питьевой воде), воздействуя на эти источники можно добиваться снижения облучения населения.

Исходя из вышесказанного, целью исследования явились изучение радионуклидного состава пищевых продуктов и воды в высокогорных районах (Кедский, Шуахевский, Хулойский) Аджарского региона Грузии, определение внутренних и сум-

марных доз облучения населения, их гигиеническая оценка и, в случае необходимости, разработка эффективных превентивных мер.

**Материал и методы.** Качественная и количественная радионуклидная идентификация проб, взятых из исследуемых объектов, проводилась в Лаборатории радиоэкологии и моделирования НИИ аграрной радиологии и экологии министерства об-

разования и науки Грузии, с использованием многоканального альфа-, гамма-спектрометрического анализатора фирмы Canberra.

**Результаты и их обсуждение.** Проведение радионуклидной идентификации воды и местных продуктов питания показало, что во всех исследуемых пробах отмечается присутствие радиоактивного калия - 51-630 Бк/кг (таблица 1).

Таблица 1. Содержание  $^{40}\text{K}$  в воде и пищевых продуктах высокогорных районов Аджарского региона

№№	Продукт	Удельная радиоактивность (Бк/л, Бк/кг, по калию-40)
1	Вода	51
2	Молоко	105
3	Сыр	130
4	Масло сливочное	630
5	Перец	238
6	Фасоль	219
7	Картофель	250
8	Говядина	142

Причиной содержания этого радионуклида во всех продуктах питания служит его содержание в воде и почве, что может быть обусловлено как природными свойствами этих объектов окружающей среды, так и техногенными причинами, в частности, вследствие агрохимической обработки почвы с использованием удобрений, содержащих  $^{40}\text{K}$ .

В единичных случаях были обнаружены и другие радионуклиды как природного ( $^{214}\text{Bi}$  - 4,9 Бк/кг в пробах картофеля), так и техногенного происхождения ( $^{58}\text{Co}$  - 0,57 Бк/кг в пробах говядины и  $^{137}\text{Cs}$  - 2,2 Бк/кг в пробах говядины и 1,4 Бк/л в пробах молока).

В связи с тем, что все исследуемые продукты питания местного происхождения главным образом содержали радиоактивный калий, в отличие от других радионуклидов, содержащихся в минимальных количествах в единичных пробах, при определении дозы внутреннего облучения населения использовали данные удельной радиоактивности продуктов по калию-40. Эта доза, которая была определена с использованием данных о фактическом питании, составила 0,34 мЗв/Год.

Следует отметить, что при определении дозы внутреннего облучения не учитывался обмен веществ, происходящий в организме, в связи с чем получен-

ная доза, предположительно, сравнительно выше в сравнении с реально действующей. Однако данная доза была вычислена используя величины удельной радиоактивности исключительно продуктов питания местного производства, население же употребляет не только продукты местного производства, но и импортированные продукты, также содержащие определенное количество радионуклидов, в связи с чем следует предположить, что реальная доза внутреннего облучения фактически несколько выше.

В исследованных водах высокогорной Аджарии отмечается исключительно наличие радиоактивного калия (в среднем 51 Бк/л), содержание которого примерно в 2 раза превышает удельные активности, предложенные Нормами Радиационной Безопасности - НРБ [4]. В связи с тем, что в исследованных пробах наличие других радионуклидов не обнаружено, доза внутреннего облучения населения за счет питьевой воды определялась по удельной активности  $^{40}\text{K}$ , учитывая физиологическое потребление воды для взрослого человека - в среднем 2,5 л в сутки. Доза внутреннего облучения населения за счет  $^{40}\text{K}$ , содержащегося в питьевой воде, составила 0,29 мЗв/г, что сравнительно выше, чем доза, рекомендуемая НРБ - 0,1 мЗв/г (п. 8.3.6). Необходимо отметить, что при определении дозы облучения за счет питьевой воды нами

не учитывался процесс обмена веществ, из чего следует, что полученная доза максимальна. Результаты исследований радионуклидного состава питьевой воды и продуктов питания местного производства свидетельствуют о том, что суммарная доза внутреннего облучения населения высокогорных районов Аджарского региона за счет  $^{40}\text{K}$  составляет  $0,34+0,29 = 0,63$  мЗв/г.

По литературным данным, внутреннее облучение людей за счет содержания  $^{40}\text{K}$  в организме и поступления его с продуктами питания и питьевой водой регулируется гомеостазом и является одной из наиболее стабильных величин в дозиметрическом отношении. Эффективная доза облучения людей за счет этого фактора составляет около 0,170 мЗв/г [6]. Исходя из этого, аналогичная доза облучения населения высокогорных районов Аджарского региона (0,63 мЗв/г) существенно выше и требует проведения мероприятий, направленных на ее снижение в первую очередь посредством обеспечения населения менее активными питьевыми источниками и рационального использования удобрений, содержащих радиоактивный калий.

Радиоэкологическая ситуация горного региона Аджарии нами была изучена ранее и с использованием данных о радиационном фоне открытых местностей и помещений была определена доза внешнего облучения населения, которая составила 1,1 мЗв/г [2].

Исходя из полученных данных, суммарная доза облучения населения составляет  $0,63+1,1=1,73$  мЗв/г. Средняя аналогичная доза облучения населения без учета действия радона в большинстве странах мира составляет 1,2 мЗв/г [7], что несколько ниже, чем полученная нами доза. В связи с этим, можно заключить, что желательна проведение мероприятий по уменьшению дозы облучения населения и дальнейшее наблюдение за радиационной обстановкой с целью предотвращения нарастания дозы и вызванных ею нежелательных эффектов для здоровья. Меры, направленные на снижение дозы облучения, включают обеспечение населения менее активными питьевыми источниками, упорядочение медицинских лучевых процедур (главным образом - рентгенодиагностических) и рациональное использование удобрений, содержащих  $^{40}\text{K}$ , а также строительство зданий на участках

с минимальными значениями мощности дозы гамма-излучения и интенсивности выделения радона из почвы, использование для строительства зданий материалов с низким содержанием природных радионуклидов, обеспечение необходимой кратности воздухообмена помещений и радиационный контроль зданий на всех этапах строительства, реконструкции или капитального ремонта [6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко О.И. Радиационная экология. М.: Медицина; 2004: 216 с.
2. Куготи И., Вепхвадзе Н., Цховребадзе Н., Зурашвили Б. Радиоэкологическая ситуация горного региона Аджарии и гигиеническая оценка доз внешнего облучения населения. Сборник трудов ТГМУ 2010; XLIV: 68-71 (на грузинском языке).
3. Левин М.Н., Негроров О.П., Гитлин В.Р., Селиванова О.В., Иванова О.А. Природный радиационный фон. Учебное пособие для вузов. 2008 [http://window.edu.ru/window\\_catalog/pdf2txt?pid=36777&p\\_page=1](http://window.edu.ru/window_catalog/pdf2txt?pid=36777&p_page=1);
4. НРБ-2000, гигиенические нормативы, гн 2.6.1.001.- 00, официальное издание, Тбилиси: 2000; 221 с. (на грузинском языке).
5. Основные свойства, виды и источники радиоактивных излучений. <http://www.mrkvant.com.ua/radiation/4/>
6. Природное облучение. [http://www.niirg.ru/Files/napr\\_prir.htm#1](http://www.niirg.ru/Files/napr_prir.htm#1)
7. Natural radioactive background as a factor for external and internal exposure of the population ([http://www.bnsa.bas.bg/en/useful/radiation-background?set\\_language=en](http://www.bnsa.bas.bg/en/useful/radiation-background?set_language=en)).

## SUMMARY

### IRRADIATION DOSES OF POPULATION IN MOUNTAINOUS ADJARA REGION OF GEORGIA

**Kugoti I., Vepkhvadze N., Kiladze N.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Georgia*

Radionuclide content of food and water in high mountainous regions of Georgia - Adjara (Keda, Sh-

uakhevi, Khulo) has been studied, internal and total irradiation doses for the population have been defined and preventive measures for its reduction have been proposed.

Internal irradiation dose for the population caused by K-40 was identified as 0,63 mSv/y, total irradiation dose – 1,73 mSv/y, that slightly exceeds acceptable levels, due to this it seems desirable to provide some measures with aim to reduce the radiation dose of the population and conduct further observation of the radiation situation.

Measures intended to reduce irradiation doses in-

cludes: provision of population with less radioactive water sources, the regulation of medical radiation procedures (mostly - X-ray diagnostic procedures), the rational use of fertilizers with <sup>40</sup>K content, construction of buildings on the territories with the lowest values of gamma radiation and radon release from soil, use of materials with low content of natural radionuclides for building construction, provision of premises with effective ventilation and radiation monitoring of buildings at any stages of construction, reconstruction or repair.

**Keywords:** irradiation - external, internal; total dose; radioactive potassium; radionuclide identification.

## РЕЗЮМЕ

### ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ВЫСОКОГОРНЫХ РАЙОНОВ АДЖАРСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ

Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Грузия*

Изучен радионуклидный состав пищевых продуктов и воды в высокогорных районах (Кедский, Шуахевский, Хулойский) Аджарского региона Грузии, определены и гигиенически оценены внутренняя и суммарная дозы облучения населения и предложены превентивные меры с целью их уменьшения.

Внутренняя доза облучения населения за счет К-40 составляет 0,63 мЗв/г, а суммарная доза - 1,73 мЗв/г, что несколько превышает допустимые уровни, в связи с чем желательны проведение мероприятий по уменьшению дозы облучения населения и дальнейшее наблюдение за радиационной обстановкой с целью предотвращения нарастания дозы и вызванных ею нежелательных эффектов

для здоровья. Меры, направленные на снижение дозы облучения, включают обеспечение населения менее активными питьевыми источниками, упорядочение медицинских лучевых процедур (главным образом - рентгенодиагностических) и рациональное использование удобрений, содержащих <sup>40</sup>K, а также строительство зданий на участках с минимальными значениями мощности дозы гамма-излучения и интенсивности выделения радона из почвы, использование для строительства зданий материалов с низким содержанием природных радионуклидов, обеспечение необходимой кратности воздухообмена помещений и радиационный контроль зданий на всех этапах строительства, реконструкции или капитального ремонта.

## რეზიუმე

აჭარის მთიანი რეგიონის მოსახლეობის დასხივების დოზები

ი. კუგოტი, ნ. ვეფხვაძე, ნ. კილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
პრევენციული მედიცინისა და გარემოს ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, საქართველო

შესწავლილია საკვები პროდუქტებისა და წყლის რადიონუკლიდური შემცველობა

აჭარის მაღალმთიან რაიონებში, განსაზღვრული და ჰიგიენური თვალსაზრისით შეფასე-

ბულია მოსახლეობის დასხივების შინაგანი და სრული დოზები და მოწოდებულია მათი შემამცირებელი ღონისძიებები.

მოსახლეობის შინაგანი დასხივების დოზა  $^{40}\text{K}$ -ის ხარჯზე შეადგენს 0,63 მზვ/წ, სრული დოზა კი - 1,73 მზვ/წ, რაც აღემატება დასაშვებ დონეებს. ამასთან დაკავშირებით, სასურველია დასხივების დოზის შემამცირებელი ღონისძიებების გატარება და რადიაციულ მდგომარეობაზე შემდგომი დაკვირვება დოზის გაზრდისა და მის მიერ გამოწვეული ჯანმრთელობისათვის არასასურველი შედეგების თავიდან აცილების მიზნით. დოზის შემამცირებელი ღონისძიებები გულისხმობს მოსახლეობის უზრუნველყოფას სასმელი

წყლის ნაკლებად აქტიური წყაროებით, სამედიცინო სხივური პროცედურების (განსაკუთრებით - რენტგენოლოგიაგნოსტიკური) მოწესრიგებას და  $^{40}\text{K}$ -ის შემცველი სასუქების რაციონალურ გამოყენებას. ასევე მნიშვნელოვანია შენობების აშენება გამაგამოსხივების დოზის სიმძლავრისა და ნიადაგიდან რადონის გამოყოფის ინტენსივობის მინიმალური მნიშვნელობების მქონე ნაკვეთებზე, ბუნებრივი რადიონუკლიდების დაბალი შემცველობის სამშენებლო მასალების გამოყენება, შენობებში ჰაერცვლის აუცილებელი ჯერადობის უზრუნველყოფა და მათი რადიაციული კონტროლი მშენებლობის, რეკონსტრუქციის ან კაპიტალური შეკეთების ყველა ეტაპზე.

---

## EFFECTS OF CHRONIC MEMANTINE TREATMENT ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING

Dashniani M., Burjanadze M., Naneishvili T., Kruashvili L. Sefhashvili M.

*I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

The neurotransmitter glutamate is the major excitatory transmitter of the brain and is involved in practically all aspects of cognitive function since it is the transmitter located on the cortical and hippocampal pyramidal neurons and also throughout different subcortical regions. Furthermore, glutamate and glutamate receptors are involved in long-term memory formation as well as in long-term potentiation, a process believed to underlie learning and memory [13-15]. The N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) subtype of glutamate receptors is known to mediate many physiological neural functions. However, excessive activation of NMDA receptors contributes to neuronal damage in various acute and chronic neurological disorders. It has

been proposed that a chronic low-grade excitotoxic mechanism may underlie the neurodegenerative process in Alzheimer's disease (AD), and this has kindled interest in the possibility that NMDA antagonists might arrest neurodegeneration and prevent cognitive deterioration in AD [5,11,12]. To avoid unwanted adverse side effects, blockade of excessive NMDA receptor activity must therefore be achieved without affecting its physiological function.

For over a decade intensive research has been dedicated to search for NMDA receptor antagonists as a potential neuroprotective treatment for both acute (e.g., stroke) and chronic neurodegenerative dis-



eases. Although only very few such agents reached late stages of clinical development because of side effects, it was discovered that several compounds currently in clinical use such as memantine, amantadine and others have NMDA blocking properties which likely play a role in their therapeutic efficacy. The mechanism of memantine is based on the modulation of NMDA receptor stimulation by glutamate. Memantine has cognitive benefits in patients diagnosed as having mild to moderate AD symptoms in clinical trials [2,22,23]. In several pre-clinical studies, memantine enhanced performance in various animal models of AD, such as transgenic mice carrying mutated human APP or PS1 (App/PS1) genes [17], the APP23 model [24], intracerebral ventricular infusion of  $\beta$  amyloid protein [27], and rats with entorhinal cortex lesions [28]. In naïve animals, memantine failed to enhance [17,26,29] or disrupted [3] memory performance in some studies, but was reported to improve memory retention in healthy rats evaluated in a Morris water maze task [30].

It is still not clear, however, as to how memantine produces its symptomatological improvement of memory in demented patients. There is no information about brain glutamate changes in response to chronic treatment with NMDA receptor antagonists in humans. Reduction in cortical glutamate were reported in a few single voxel 1H-MRS AD studies [1, 8]. The information from animal models is limited. The effects of memantine on *in vivo* hippocampal glutamate levels has not been examined.

Brain microdialysis has become a frequently used method to study the extracellular concentrations of neurotransmitters in specific areas of the brain. A significant and growing number of publications report microdialysis results because this technique allows for on-line estimates of neurotransmitters in living animals and is a suitable method for monitoring the extracellular levels of neurotransmitters during administration of pharmacological agents. [9]. This confirms that the microdialysis technique is an alternative real and elegant method for the *in vivo* study of neurotransmitter function in several memory systems.

The following investigation was conducted to determine the effects of chronic memantine treatment on hippocampal Glu and GABA release prior to, during, and after spontaneous alternation test. Also, we have

investigated the effects of chronic treatment with memantine on basal and KCl-stimulated release of GLU and GABA in the hippocampus. Regarding our choice of the hippocampus: the action of memantine is not limited to this structure. However, because hippocampal intrinsic neurons are glutamatergic [7] and hippocampal cells bear a great number of glutamatergic receptors [10], it seemed to be an anatomy of choice for our examination.

**Materials and methods.** A total of 18 male outbred white rats weighing between 200 and 250 gm at the beginning of the experiment were used in the present study. The rats were housed in standard cages at a natural light/dark cycle and were tested during the light period. All animals were given access to food and water ad libitum. Two groups of rats were treated either with memantine (2,5 mg/kg/day; i.p. Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) or with vehicle (saline) for a period of 4 weeks.

*Surgery.* Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus with the rat adaptor and lateral bars. The scalp was incised and retracted, holes were drilled. Microdialysis guide cannulae (CMA/11; CMA/Microdialysis, Stockholm, Sweden) was lowered into the left hippocampus at coordinates 4.8 mm posterior to bregma, 4,5 mm lateral to the midline, and 3.2 mm ventral from dura, according to the atlas of Paxinos and Watson [19]. Two days after surgery, animals were handled daily (5 min/day) for 5 d prior to behavioral testing.

*Spontaneous alternation behavior.* Rats were trained in a four-arm plus-shaped maze with floor and walls made of black Plexiglas. The arms of the maze (12.5 cm wide by 46 cm long by 7 cm high) extended radially from a central square platform (sides = 13 cm); the floor of the maze was positioned 0.7 m above the floor. Each rat was placed at the center of the maze and allowed to transverse the maze freely for 20 min. The number and sequence of arms entered were recorded to determine alternation scores [16, 20, 21]. An arm entry was defined as the entry of all four paws into one arm. The sequence of arm entries was recorded with a video camera. An alternation was defined as entry into four different arms on overlapping quintuple sets. Five consecutive arms choices within the total set of arm choices make up a quintuple set, e.g. a quintuple set consisting of arms choices A, B, A,

C, B was not considered an alternation. Using this procedure percentage alternation was calculated as follows: (Actual alternation/possible alternation)  $\times$  100; possible alteration sequences are equal to number of arm entries minus four.

*Microdialysis/HPLC.* Prior to maze testing, the microdialysis probe (CMA/11) was inserted into the hippocampal cannula, and the animal was placed into the holding cage (45 cm  $\times$  35 cm  $\times$  35 cm) located in the testing room. The probe was connected by plastic tubing to a 1-mL syringe placed in a microinfusion pump (CMA 402; CMA Microdialysis) and perfused continuously at a rate of 2.0  $\mu$ L/min with artificial CSF (CMA Microdialysis). After 120 min of stabilization, dialysis samples (sample volume 20  $\mu$ L) were collected every 10 min for a period of 40 min in the holding cage to determine basal levels of Glu and GABA in awake rats. During this initial baseline phase, the animal was free to move about the holding cage. After initial exploration, most animals sat in a corner and occasionally groomed. After four baseline samples were collected, the rat was gently picked up and placed on the center of the maze. Upon completion of 20 min of maze testing, rats were transferred back to the holding cage, and postbaseline levels of Glu and GABA were collected for an additional 40 min. Similar to the prebaseline period, during the postbaseline period, the animal was free to move about the holding cage. Then the perfusion fluid was switched from normal CSF to high KCl-CSF containing 25 mmol/L KCl to depolarize the neurons. Three subsequent samples (30 min) were collected to capture the stimulated glutamate release. This was followed by the collection of four baseline samples (40 min).

The content of glutamate and GABA were determined by high pressure liquid chromatography (HPLC) after PITC-derivatization of amino acids. An 20  $\mu$ l of samples were mixed with (20  $\mu$ l) borate buffer (0.5 M, pH 10.5) containing iodoacetate (0.2 M) followed by O-phthalaldehyde (OPA) reagent (25  $\mu$ l). OPA derivatized amino acids was injected to HPLC system equipped with C18 column (Nova Pak, Waters) fitted with a guard column (1 cm) housed in an incubator oven set at 30°C constant temperature. Individual amino acids were separated by reverse phase (gradient of 0.05 M acetate buffer, pH 6.8 (solvent A) and methanol (solvent B), with a flow rate of 1.0

ml per minute. Resolution of amino acid derivatives were monitored through fluorescence detector with excitation and emission set at 330 nm and 450 nm respectively. Amino acid derivatives were identified by their relative retention times based on the reference peaks for retention time.

At the end of the experiment, rats were given a lethal dose of sodium pentobarbital, and their brains were removed. Coronal sections cut, stained with cresyl violet and probe location were determined. Differences between groups were determined by the Mann-Whitney *U* test. In all cases differences were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

**Results and their discussion.** To allow extrapolation of animal data to the clinical situation therapeutically relevant doses should be used in animal experiments. A “therapeutically relevant” dose in animals is the one that leads to plasma levels close to the therapeutic range in humans treated with therapeutic doses of Memantine. Patients treated with 10-30 mg Memantine per day, have plasma levels of 0.2-1.0  $\mu$ M. Similarly, 1  $\mu$ M plasma concentrations are achieved in rats after i.p. acute injection of 2.5-5.0 mg/kg [4]. Chronic treatment with memantine in male rats at dose which produces a plasma level within the therapeutic range was used to verify whether blocking NMDA receptors may impair learning.

As shown in Figure 1, memantine-treated rats, relative to saline rats, had a significantly lower level in the number of arms entered during the testing session. However, the groups did not differ in the level of alternation behavior. The results indicate that memantine treatment produced decreased locomotor (exploratory) activity ( $p < 0,05$ ) but did not affect spatial working memory in adult rats assessed in spontaneous alternation task ( $p > 0,05$ ).

The number of animals that yielded acceptable microdialysis samples was as follows: memantine treated ( $n = 5$ ), saline treated ( $n = 6$ ). Glu release during the 10 min samples taken at the time of the behavioral testing of memantine or saline treated animals increased (expressed as percent increase above baseline values) during behavioral testing but were not significantly different ( $p > 0,05$ ) from those seen immediately before and after testing (Fig.2). Hippocampal GABA levels did not change during behavioral testing of memantine or saline treated animals ( $p > 0,05$ ).

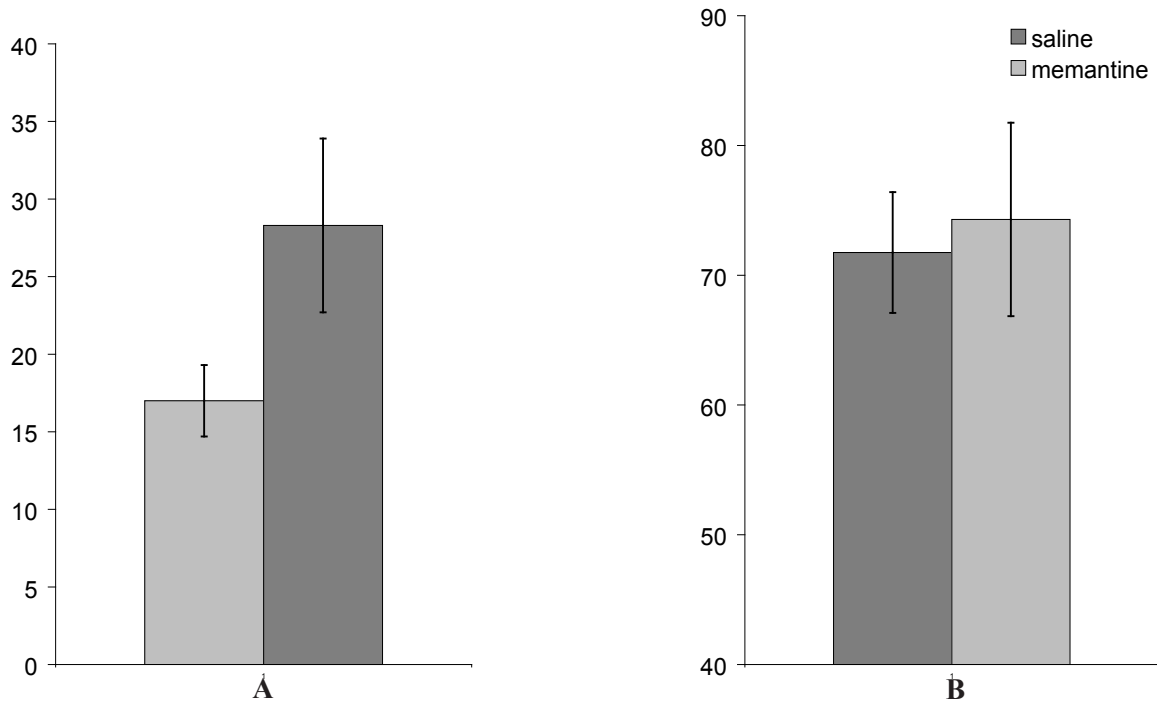


Fig. 1. Behavioral data (Mean  $\pm$  SEM) from a single session of spontaneous alternation testing for memantine and saline treated rats. Ordinate: A - total arm entries: B - alternation behavior (%)

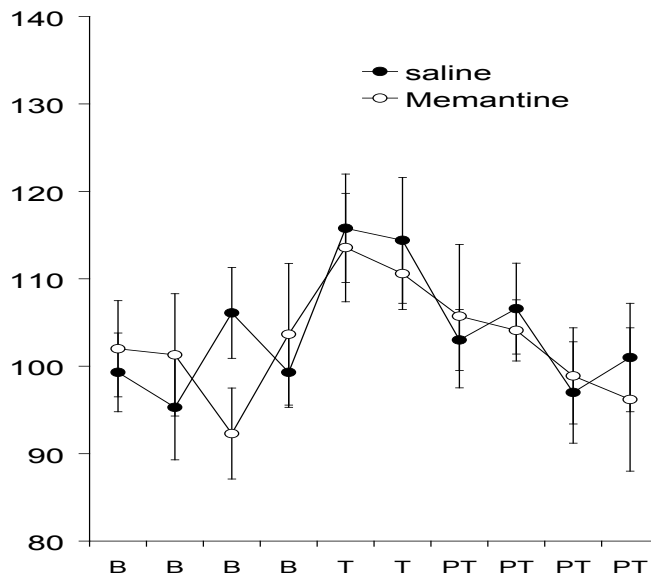


Fig. 2. Changes in hippocampal GLU levels before, during and after behavioral testing in memantine and saline treated rats. Each division of x - axis corresponds to 10 min sampling. B - baseline, T - test, PT - post test. Ordinate: Glu release: percent change from baseline (Mean  $\pm$  SEM)

GABA and glutamate sampled from the brain by microdialysis do not always fulfill the classic criteria for exocytotic release. In this regard the origin (neuronal vs. astroglial, synaptic vs. extrasynaptic) of glutamate and GABA collected by microdialysis is still a matter of debate. To separate neurotransmitter

glutamate from metabolic one, we used KCl stimulation. However, this does not fully guarantee that the source of the glutamate is neuronal, as recent data indicate that astrocytes can also release glutamate from transmitter vesicles in response to increased cytosolic Ca<sup>2+</sup> [18].

In the present study, we have investigated the effects of chronic treatment with memantine on basal and KCl-stimulated release of GLU and GABA in the hippocampus of freely moving rats. Because the absolute peak neurotransmitters levels varied greatly between individual animals, which may have obscured significant group differences, we analyzed the data by comparing the response to KCl stimulation with individual baseline levels. Rat showing a 25% increase or greater from baseline in response to KCl stimulation were classified as responders, while those showing

a smaller change were classified as non-responders. Table 1 illustrates number of animals in each group with a 25% increase in glutamate and GABA release from baseline after KCl stimulation. Using this criterion, most of memantine treated animals were responders. By contrast, only one saline treated rat showed increase in KCl-stimulated GABA release. Histology verified that the probe was in contact with the hippocampus in all rat, and that the difference between responders and non-responders cannot be attributed to the probe location.

Table 1. Number of animals in each group with a 25% increase (responders) in glutamate and GABA release from baseline after KCl stimulation

Group	Neurotransmitter	Responders	Nonresponders
Saline	Glu	5	1
	GABA	1	5
Memantine	Glu	5	0
	GABA	4	1

Figure 3 and 4 illustrates fluctuations in the extracellular glutamate and GABA levels during the course of the experiment.

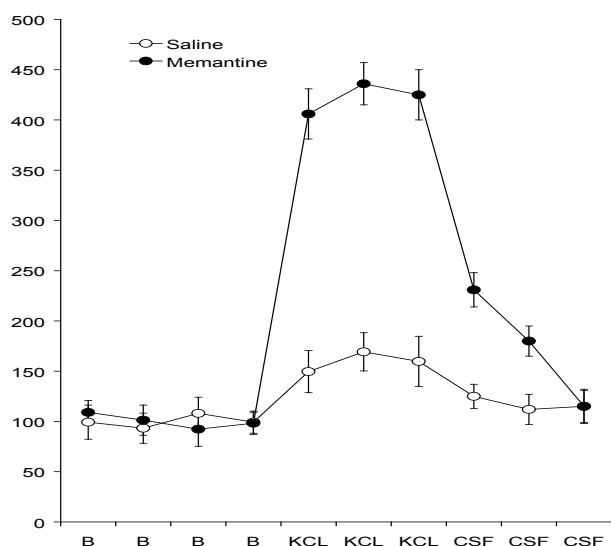


Fig. 3. Effect of KCl stimulation on glutamate release in the hippocampus of memantine and saline treated rats. B - baseline; KCl - stimulation with potassium chloride; CSF - recovery with normal CSF perfusion; Each division of x - axis corresponds to 10 min sampling. Group means  $\pm$  SEM are given for each 10-min sample

We found increase in KCl-stimulated glutamate and GABA release in the hippocampus of memantine treated rat compared to the saline treated rat. This difference in KCl response between memantine treated and control rat was statistically significant ( $p < 0,01$ ). Notably, glutamate and GABA levels returned to

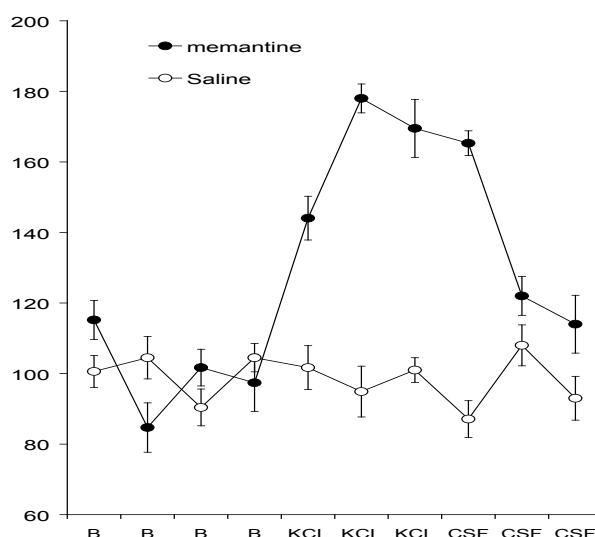


Fig. 4. Effect of KCl stimulation on GABA release in the hippocampus of memantine and saline treated rats. B - baseline; KCl - stimulation with potassium chloride; CSF - recovery with normal CSF perfusion; Each division of x - axis correspondsto 10 min sampling. Group means $\pm$ SEM are given for each 10-min sample

baseline after the KCl stimulation speaking against any sustained damage because of the stimulation.

In excitatory neurotransmission, glutamate is released into the synaptic cleft from the neurons where it binds to receptors at postsynaptic neurons. Glutamate is

rapidly removed from the synaptic cleft by uptake into the astrocytes where it is converted into glutamine and then transported back to the presynaptic neuron for reconversion to glutamate. Thus, this cycle is critical to maintain proper regulation of glutamatergic neurotransmission and therefore is important for many brain functions. It is possible that chronic treatment with NMDA antagonist can change glutamate uptake. NMDAR activation induced the endocytosis of EAAC1 (neuronal transporter excitatory amino acid carrier 1) in hippocampal cultures. An NMDAR antagonist inhibited this effect [25], which may lead to elevated extracellular glutamate concentration. As some glutamate uptake is also fueling de novo synthesis of GABA [6], a change in glutamate uptake might change its total concentration.

Our evaluation of memantine reveals that changes in KCl-stimulated glutamate and GABA release after chronic memantine treatment did not affect working memory in adult rats assessed in spontaneous alternation task.

*Acknowledgement.* The designated project has been fulfilled by financial support of Georgian National Science Foundation (Grant: №GNSF/ST08/6-456). Any idea in this publication is possessed by the author and may not represent the opinion of Georgian National Science Foundation itself.

## REFERENCES

1. Antuono PG, Jones J, Wang Y, Li SJ. Decreased glutamate 1 glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with 1H-MRS at 0.5 T. *Neurol.* 2001;56:737-742.
2. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:23-29.
3. Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW. Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J Neurosci* 2006;26:3923-3932.
4. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ and Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents - Preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1997; 21: 455-468.
5. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003,18:[Suppl 1]: 23-32.
6. Gonzalez MI, Susarla BTS, Fournier KM, Sheldon AL, Robinson MB. Constitutive endocytosis and recycling of the neuronal glutamate transporter, excitatory amino acid carrier 1. *J Neurochem.* 2007; 103:1917-1931.
7. Greenamyre JT, Porter RH. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurol* 1994;44:7-13.
8. Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T. Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *NeuroReport.* 2002;13:183-186.
9. Hammarlund-Udenaes M. The use of microdialysis in CNS drug delivery studies: pharmacokinetic perspectives and results with analgesics and antiepileptics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 45: 283.
10. Kornhuber J, Mack-Bukhardt F, Riederer P, Hebenstreit GF, Reynolds GP. [3H]MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm* 1989;77:231-236.
11. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis.* 2004; 6[Suppl 6]: 61-74.
12. Lipton SA. Failures and successes of NMDA antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in treatment of acute and chronic neurological insults. *NeuroRx* 2004; 1:101-110.
13. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev.* 2004; 84: 87.
14. Maren S. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron.* 2005; 47: 783.
15. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci.* 2000; 23: 649.
16. McIntyre, C.K. Pal, S.N., Marriott, L.K., and Gold, P.E. Competition between memory systems: Acetylcholine release in the hippocampus correlates negatively with good performance on an amygdala-dependent task. *Neuroscience* 2002;22:1171-1176.
17. Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Memantine improves spatial learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:677-682.
18. Montana V, Malarkey E. B., Verderio C., Matteoli M. and Parpura V. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia.* 2006; 54: 700-715.
19. Paxinos G, Watson C. In: *The rat brain in stereotaxic coordinates* Ed. 4. San Diego: Academic: 1998.
20. Ragozzino M.E., Unick K.E., Gold P.E. Hippocampal acetylcholine release during memory test-

- ing in rats: Augmentation by glucose. Proc. Nat. Acad. Sci. 1996; 93:4693-4698.
21. Ragozzino ME, Pal SN, Unick K, Stefani MR, Gold PE. Modulation of Hippocampal Acetylcholine Release and Spontaneous Alternation Scores by Intrahippocampal Glucose Injections. Journal of Neuroscience 1998; 18(4): 1595-1601.
22. Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006;20:255-262.
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:317-324.
24. Van Dam D, De Deyn PP. Cognitive evaluation of disease-modifying efficacy of galantamine and memantine in the APP23 model. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:59-69.
25. Waxman EA, Bacongus I, Lynch DR, Robinson MB. N-Methyl-D-aspartate Receptor-dependent Regulation of the Glutamate Transporter Excitatory Amino Acid Carrier 1. Journal of Biological Chemistry 2007;282:17594-17607.
26. Woodruff-Pak DS, Tobia MJ, Jiao X, Beck KD, Servatius RJ. Preclinical Investigation of the Functional Effects of Memantine and Memantine Combined with Galantamine or Donepezil. Neuropsychopharmacology 2006;32:1284-1294.
27. Yamada K, Takayanagi M, Kamei H, Nagai T, Dohniwa M, Kobayashi K, Yoshida S, Ohhara T, Takauma K, Nabeshima T. Effects of memantine and donepezil on amyloid beta-induced memory impairment in a delayed-matching to position task in rats. Behav Brain Res. 2005;162:191-199.
28. Zajaczkowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine - contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. Eur J Pharmacol 1996;296:239-246.
29. Zajaczkowski W, Frankiewicz T, Parsons CG, Danysz W. Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP. Neuropharmacology 1997;36:961-971.
30. Zoladz PR, Campbell AM, Park CR, Schaefer D, Danysz W, Diamond DM. Enhancement of long-term spatial memory in adult rats by the non-competitive NMDA receptor antagonists, memantine and neramexane. Pharmacol Biochem Behav 2006;85:298-306.

## SUMMARY

### EFFECTS OF CHRONIC MEMANTINE TREATMENT ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING

**Dashniani M., Burjanadze M., Naneishvili T., Kruashvili L. Sefhashvili M.**

*I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

These experiments examined the release of glutamate (Glu) and GABA in the hippocampus of memantine (2,5mg/kg, i.p. for four weeks) or saline treated rats prior to, during, and after spontaneous alternation test. Glu and GABA release during the 10 min samples taken at the time of the behavioral testing of memantine or saline treated animals were not different from those seen immediately before and after testing. Similarly, the alternation scores were not significantly different between groups. We found increase in KCl-stimulated glutamate and GABA release in the hippocampus of memantine treated rat compared to the saline treated rat. This difference in KCl response between memantine treated and control rat was statistically significant ( $p < 0,05$ ). Our evaluation of memantine reveals that changes in KCl-stimulated Glu and GABA release after chronic memantine treatment did not affect working memory in adult rats assessed in spontaneous alternation task.

**Keywords:** memantine, spatial alternation, microdialysis, Glu, GABA, rat.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ МЕМАНТИНА НА УРОВЕНЬ GLU И GABA В ГИППОКАМПЕ ВО ВРЕМЯ ИСПОЛНЕНИЯ СПОНТАННОГО ЧЕРЕДОВАНИЯ

**Дашниани М.Г., Бурджанадзе М.А., Нанейшвили Т.Л., Круашвили Л.Б., Сепашвили М.М.**

*Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

В экспериментах изучались эффекты хронического введения мемантина (2,5 мг/кг, внутривенно)

в течение четырех недель) или физиологического раствора на уровень Glu и GABA в гипполампе во время выполнения теста спонтанного чередования. Показано, что в 10 мин пробах уровень Glu и GABA в гипполампе до, во время и после выполнения теста существенно не различались.

Выявлено, что хроническое введение мемантина вызывает статистически значимое увеличение ( $p < 0,05$ ) высвобождения Glu и GABA в гипполампе в условиях стимуляции KCl-ом, хотя, эти изменения не влияют на уровень выполнения теста спонтанного чередования.

### რეზიუმე

მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების ეფექტები ჰიპოკამპში გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლებაზე სივრცითი მორიგეობის ამოცანის შესრულებისას

მ. დაშნიანი, მ. ბურჯანაძე, თ. ნანეიშვილი, ლ. ყრუაშვილი, მ. სეფაშვილი

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ვირთაგვებში პლაცებოს ან მემანტინის ქრონიკული ზემოქმედების (2.5 მგ/კგ, ი.პ., ოთხი კვირა) პირობებში ჰიპოკამპში გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლება შეისწავლეს ბოდა სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას. ქცევითი ტესტის შესრულებისას აღებულ 10 წუთიან სინჯებში გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლების დონე მემანტინისა და პლაცებო ჯგუფის ცხოველებში

არ განსხვავდებოდა ტესტის წინა და შემდგომი პერიოდებისაგან. პლაცებო ჯგუფისაგან განსხვავებით, მემანტინის ჯგუფის ცხოველებში გამოვლინდა KCl-ით სტიმულირებით გამოწვეული ჰიპოკამპის გლუტამატის და გაემ-ის გამოთავისუფლების სარწმუნო მატება ( $p < 0,05$ ), თუმცა, მორიგეობის ტესტის შესრულებაში ჯგუფებს შორის განსხვავება არ გამოვლინდა.

\* \* \*