

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА *МЕДИЦИНА*



2002 №4



ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# Експериментальна і клінічна медицина



# Экспериментальная и клиническая медицина

2002 № 4

## Експериментальна і клінічна медицина. 2002. № 4

### Редакційна колегія:

#### Головний редактор **А.Я. ЦИГАНЕНКО**

*М.П. Воронцов, М.О. Клименко, В.М. Козько, М.В. Кривоносос (заступник головного редактора), В.І. Куцевляк, Л.Т. Мала, С.Ю. Масловський, Ю. С. Паращук (заступник головного редактора), В.С. Приходько, В.О. Сипливий (заступник головного редактора), О. Ю. Степаненко*

**Редакційна рада:** *В.В. Бобін (Харків), В.В. Бойко (Харків), П.А. Бездітко (Харків), О.Ф. Возіанов (Київ), П.В. Волошин (Харків), В.І. Грищенко (Харків), Є.Г. Дубенко (Харків), Г.І. Дуденко (Харків), В.І. Жуков (Харків), М.О. Корж (Харків), І.К. Латогуз (Харків), В.М. Лісовий (Харків), В.М. Лупир (Харків), Ю.В. Одинець (Харків), М.І. Пилипенко (Харків), Г. П. Рузін (Харків), М.С. Скрипников (Полтава), М.І. Хвисьюк (Харків), В.М. Хворостинка (Харків), Ю.Б. Чайковський (Київ), В.П. Черних (Харків), В.С. Яворський (Харків), А.Ф. Яковцова (Харків)*

Редактор *В.М. Ходоревська*  
Комп'ютерна верстка *О.М. Козицька*

Засновник: *Харківський державний медичний університет*  
Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4  
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 3339 від 06.07.98  
Періодичність видання – 4 рази на рік

Рекомендовано до друку Вченою радою ХДМУ.  
Протокол № 12 від 19.12.2002

Підписано до друку 29.12.2002. Ум. друк. арк. 8,0. Ум. фарбо-відб. 8,25. Обл.-вид. арк. 11,25.  
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 500 прим. Замовл. 0212-01  
Адреса редакції: Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4. ХДМУ. Тел.: (0572) 40-26-00  
e-mail [advin@ic.kharkov.ua](mailto:advin@ic.kharkov.ua)

Надруковано у ВПЦ «Контраст»  
Україна, 61166, Харків, просп. Леніна, 40, к. 231. Тел.: (0572) 17-76-51  
Свідоцтво ВПЦ «Контраст» Дк № 178 від 15.09.2000

## ЗМІСТ

<i>А.Я. Цыганенко, В.Н. Лесовой. 115 лет первой украинской университетской клинике урологии</i> .....	5
<b>ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА</b>	
<i>В.В. Мясоедов, А.Б. Митряев, Гупта Нирупам. Математическая модель участия нейромедиаторных механизмов в формировании повышенной возбудимости головного мозга</i> ....	9
<i>Р.И. Кратенко. Состояние антиоксидантной системы, окислительно-восстановительных процессов и перекисного окисления липидов у крыс при действии ксенобиотиков</i> .....	12
<i>А.А. Григорова, Н.И. Горголь. Сравнительная морфологическая характеристика раневого процесса в зависимости от эмоциональной устойчивости экспериментальных животных</i> .....	16
<i>В.И. Багаутдинова, М.Г. Скикевич. Сравнительная оценка иммуноморфологических изменений в жевательных мышцах животных и человека при двухсторонних переломах нижней челюсти</i> .....	20
<i>А.Г. Костенко. Профилактика и коррекция патологических изменений в организме при воздействии ионизирующей радиации и фторида натрия (обзор литературы)</i> .....	24
<i>Л.Т. Киричек, Б.Г. Череватов, Т.В. Горбач, А.О. Сыровая, Нирупам Гупта. Экспериментальное обоснование и клиническое изучение возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных хронической ишемической болезнью сердца</i> .....	28
<i>Е.Г. Лобашова, Л.В. Кучеренко, В.Г. Зиньковский, О.В. Жук. Особенности офтальмофармакокинетики <sup>14</sup>C-рибофлавина в организме кролика при различных способах его введения на модели тяжелого щелочного ожога глаз</i> .....	33
<i>М.Е. Березнякова. Возможное эмбриотоксическое действие тиазолиламидэтана</i> .....	38
<i>Н.В. Гольева. Роль артериальной гипертензии, поздних гестозов и сахарного диабета в перинатальной патологии (клинико-статистический анализ архивного материала с 1996 по 2000 г.)</i> .....	42
<i>И.Ю. Мурызина. Трансплантация криоконсервированной плацентарной ткани в комплексном лечении патологического прелиминарного периода</i> .....	46
<i>В.В. Бойко, В.П. Невзоров. Деформация внутриклеточных органелл, возникающая в процессе развития различных патологических состояний</i> .....	49
<b>ТЕРАПІЯ</b>	
<i>О.Д. Кучеренко. Особенности влияния молсидомина на клиническое течение стенокардии и показатели кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом</i> .....	55
<i>Н.П. Копица, О.В. Петюнина. Увеличение продолжительности комплекса QRS электрокардиограммы как показатель неблагоприятного прогноза у лиц с сердечной недостаточностью</i> .....	58
<i>Н.І. Ярема, В.Ю. Чарторинський, Н.В. Гульовська, Н.Є. Юдіна. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію</i> .....	61
<i>Т.Д. Звягинцева, Л.А. Мирзоева, Дахер Джордж М. Актуальность стандартной антихеликобактерной терапии при пептической язве двенадцатиперстной кишки</i> .....	64
<i>Л.А. Панченко, Е.А. Радченко, В.В. Казмирчук. Герпесвирусы и их роль в патологии человека</i> .....	66
<i>В.І. Клименко, В.В. Шолойко, Т.В. Каднікова, О.М. Грабовий. Клінічні, морфологічні та гістологічні особливості мієлодиспластичного синдрому в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС</i> .....	70

## ПЕДІАТРІЯ

- В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец, И.Л. Дикий.** Состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы, получающих глюкокортикоидную терапию ..... 75
- Хамдан Х.Ф. Хамдан, В.А. Феклин.** Коррекция оксидативного стресса у детей, больных острым гломерулонефритом на фоне HSV I–II типа и HCMV-инфекций ..... 78
- О.В. Николаева.** Состояние вегетативного обеспечения функций у детей с дуоденогастральным рефлюксом при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта ..... 82

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

- О.В. Зайцева, Н.В. Жукова, Е.А. Броше.** Состояние свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и белков при псориазе ..... 86
- И.И. Мавров, Г.А. Семко, Е.В. Ермошенко.** Изменения некоторых показателей системы соединительной ткани и внешних примембранных слоев клеток крови при гиперэпидермопозе ..... 89

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

- В.М. Синайко.** Методология и принципы диагностики уровней психического здоровья ..... 92
- М.В. Савина.** Состояние процессов оксидантно-антиоксидантной системы и мембранной патологии у больных с церебральной дисциркуляцией на фоне хронических obstructивных болезней легких ..... 95
- Г.Х. Божко, І.В. Богданова, В.С. Чурсіна.** Дослідження обміну ліпопротеїнів у хворих на ідіопатичний паркінсонізм ..... 99
- В.И. Дарий.** Коррекция иммунного статуса больных в острой стадии интрацеребрально осложненного мозгового инсульта ..... 101

## ХІРУРГІЯ

- В.А. Сипливый, С.Н. Тесленко, А.В. Арсеньев, Г.Д. Петренко, А.Г. Гузь, С.В. Гринченко, А.Г. Петюнин.** Математическое прогнозирование форм острого деструктивного панкреатита ..... 105
- Ю.А. Винник, М.Ю. Неффа.** Результаты применения предоперационной внутрибрюшной химиотерапии в комбинированном лечении больных распространенным раком яичников ..... 111

## ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

- Н.В. Панченко, В.И. Жуков, М.В. Нежина.** Визометрия и периметрия в ранней диагностике поражения зрительного анализатора в условиях хронической алкогольно-табачной интоксикации ..... 115

## СТОМАТОЛОГІЯ

- Р.С. Назарян.** Особенности структуры рациона населения в осенний период року як фактор ризику виникнення стоматологічних захворювань ..... 120

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

- М.В. Кривоносов, Л.В. Подригало, И.Н. Чеховская, И.В. Тютюнник.** Особенности визуального окружения современных школьников ..... 123

## ПОВІДОМЛЕННЯ

- Л.А. Лапшина, Г.Ю. Панченко, О.С. Шевченко.** Роль лицензионного экзамена «Крок-2» для оптимизации подготовки семейного врача ..... 127

Офи  
та счита  
А.М. Га  
ми в сер  
Впе  
1871 го  
ского у  
ных раб  
торые х  
чении г  
В да  
ширенн  
ской кл  
ми в ур  
полосте  
мужчи  
С 11  
приват  
траорд  
продол  
тивны  
своей ч  
В я  
ждена  
ни моч  
шло в 1  
С 1  
«Болез  
обхода  
Михаи  
Од  
сии вы  
ку, ус  
хирури  
чатны  
прежд  
вых ор  
ние пр  
вах по  
По  
го уни  
цовым  
тальн  
щим к  
ния ос  
работ

## 115 ЛЕТ ПЕРВОЙ УКРАИНСКОЙ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКЕ УРОЛОГИИ

*А.Я. Цыганенко, В.Н. Лесовой*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Официальной датой основания кафедры урологии Харьковского медицинского университета считается февраль 1938 года, когда она была учреждена приказом директора (ректора) ХМИ А.М. Гаспаряна. Вместе с тем история преподавания урологии в Харькове уходит своими корнями в середину XIX столетия.

Впервые в Украине теоретический курс лекций по мочеполовым болезням начал читать в 1871 году заведующий кафедрой теоретической хирургии медицинского факультета Харьковского университета профессор Иван Кондратьевич Зарубин. Из изданных им в этот период научных работ по урологии следует отметить «О гипоспадии», «О действии углекислого газа на некоторые хирургические болезни, в особенности на изъязвления и катар мочевого пузыря», «О значении гипертрофии предстательной железы для старческого возраста».

В дальнейшем (в 1882–1884 годах) теоретический курс «Болезни мочеполовых органов», расширенный до 6 академических часов в неделю, читал заведующий хирургической факультетской клиникой профессор Вильгельм Федорович Грубе. Его основными научными разработками в урологии были «Исторический очерк инструментов, изобретенных с целью опорожнения полостей с жидким содержимым», «Доврачебные заметки о мочевых камнях в мочевом стволе у мужчин», «О лечении стриктуры по Tedeski».

С 1884 года к чтению частного курса хирургии «Болезни мочеполовых органов» приступил приват-доцент Аполлинарий Григорьевич Подрез. Назначенный в 1885 году сверхштатным экстраординарным профессором факультетской хирургической клиники, А.Г. Подрез до 1887 года продолжал читать данный курс в виде теоретических семинаров, которые дополнял факультативными практическими занятиями со студентами 4-х и 5-х курсов на амбулаторных приемах в своей частной клинике.

В январе 1887 года частная урологическая клиника А.Г. Подреза была официально утверждена министерством в качестве клинической базы университета. С этого момента курс «Болезни мочеполовых органов» стал преподаваться как клиническая дисциплина. Это событие и вошло в историю как дата основания первой отечественной университетской клиники урологии.

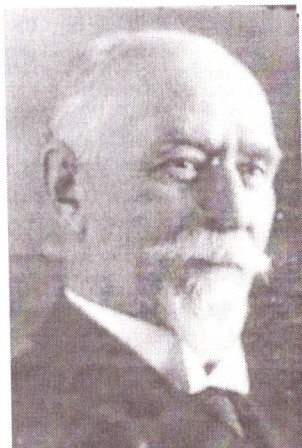
С 1895 года при госпитальной клинике проф. А.Г. Подреза по 2 часа в неделю читает курс «Болезни мочеполовых органов» и 2 раза в неделю проводит амбулаторный прием с вечерними обходами больных. В проведении практических занятий по данному курсу участвует ассистент Михаил Михайлович Кузнецов.

Один из создателей отечественной клинической урологии проф. А.Г. Подрез впервые в России выполнил промежностную аденомэктомию, произвел пересадку мочеточника в прямую кишку, успешно прооперировал огнестрельное ранение сердца, разработал принципы ургентного хирургического пособия ущемленных грыж. Научное наследие А.Г. Подреза составляет 46 печатных работ, из которых 12 посвящены лечению болезней мочевых и половых органов. Это, прежде всего, первое в России отечественное пособие «Хирургические болезни мочевых и половых органов», а также статьи, в которых освещены бленнорея уретры у мужчин, камнедробление при циститах, соединение мочеточника с мочевым пузырем, лечебная тактика при разрывах почек и нарушениях иннервации мочевых путей и др.

После смерти проф. А.Г. Подреза лишь в 1903 году на медицинском факультете Харьковского университета были возобновлены лекции и практические занятия по урологии М.М. Кузнецовым (1903–1904 учебный год), а потом (1904–1916) приват-доцентом хирургической госпитальной клиники доктором медицины И.В. Кудинцевым, впоследствии профессором, заведующим кафедрой госпитальной хирургии. При преподавании И.В. Кудинцев уделял много внимания освещению вопросов болезней мочеполовой системы. Его научное наследие включает такие работы по урологии, как «Случай нефрэктомии по поводу множественного пионефроза» (1897 г.),



Подрез А.Г.  
(1852–1900)



Кудинцев И.В.  
(1867–1955)



Вороной Ю.Ю.  
(1895–1961)

«Иссечение кусков из семявыносящих протоков при старческом увеличении предстательной железы» (1900 г.), «Лимонно-уротропин-дилитиевая соль (урезин) и результаты ее применения при почечных камнях» (1900 г.), «О наружной и внутренней уретеротомии при сужении мочеиспускательного канала» (1902 г.), «Экспериментальные и патологоанатомические данные старческого увеличения предстательной железы» (1903 г.).

Проведение приват-доцентского курса по мочеполовой хирургии продолжил в 1924 года ассистент госпитальной хирургической клиники доктор медицины Яков Борисович Войташевский, в последующем занявший должность профессора — заведующего курсом урологии и декана педиатрического факультета 2-го ХМИ. Я.Б. Войташевским было издано совместно с профессором Р.М. Фронштейном пособие «Малая урология», а всего им опубликовано 57 научных работ.

С 1925 по 1938 год курс урологии на кафедре факультетской хирургии ХМИ (заведующий — проф. В.Н. Шамов) читал Платон Лукич Шупик. После защиты диссертации П.Л. Шупик был назначен ректором 2-го ХМИ и возглавил в нем курс урологии. Впоследствии он возглавлял Министерство здравоохранения УССР, был заместителем Министра здравоохранения СССР, принял непосредственное участие в создании Киевского НИИ урологии и нефрологии.

В клинике факультетской хирургии ХМИ впервые в мире в 1933 г. Ю.Ю. Вороным осуществлена трансплантация трупной почки больной с уремией.

В октябре 1937 года ректором ХМИ назначен доцент Ашот Михайлович Гаспарян (с 1940 года — доктор мед. наук, профессор), который в феврале 1938 года реорганизовал курс в самостоятельную кафедру урологии и возглавил ее. Проф. А.М. Гаспарян с октября 1937 по июль 1944 года написал более 30 научных работ по вопросам клинической и экспериментальной медицины, защитил докторскую диссертацию «Камни мочевого пузыря (патогенез, клиника, лечение)». Всего до перевода в 1944 году в г. Одессу им опубликовано 48 научных работ. Ассистентами на кафедре работали А.Э. Горлин и П.Л. Шупик. Под руководством А.М. Гаспаряна в 1941 году Александром Ефимовичем Горлиным выполнена и защищена кандидатская диссертация «Купферовы железы в норме и патологии». В этот период в 1-м ХМИ защищены также кандидатские диссертации Э.И. Сапожниковым «Клинические и экспериментальные материалы к вопросу о повреждениях и дефектах мужской уретры и ее лечении» (1940 г.), А.М. Голембиевским «Рак полового члена» (1940 г.) и П.Л. Шупиком «Диагностическая ценность изменения сопротивления электрическому току органов и тканей» (1940 г.). Кроме указанных направлений, сотрудниками кафедры изучались вопросы гексеналового наркоза в урологии, лечения камней мочеточника, кист и туберкулеза почек, велись библиографические исследования.

После возвращения ХМИ в 1944 году из эвакуации в Харьков кафедра урологии была упразднена, и до 1950 года курс урологии читался на кафедре факультетской хирургии ассистентом А.Е. Горлиным. Большое внимание вопросам диагностики и лечения патологии мочевых и половых органов уделял заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии профессор Александр Захарович Цейтлин. Курируя урологическое отделение, он развил в нем лечебную, хирургическую, научную и педагогическую работу, готовил высококвалифицированных специалистов-урологов. Под непосредственным руководством проф. А.З. Цейтлина защищено пять кандидатских диссертаций по урологии: В.И. Шаповалом «Патогенетическое обоснование разгра-

ничения  
беркуле  
ро- и ма  
болезни  
А.П. Ке  
ровыми  
Э.К. Ар  
женны  
(мицера  
одна до  
функци  
Вла  
дидатс  
открыт  
ему был  
его ини  
котору  
создан  
ский це  
Уве  
крытие  
гии, ме  
дрологи  
фильн  
риологи  
логиче  
ческих  
федры  
Воз  
В.И. Ш  
федры  
ди, Ю.  
А.Р. Ш  
На  
ные ис  
ров и в  
тельно  
радиол  
стике  
ных э  
В.Д. С  
ский,  
Д.А. А  
(А.Р. Ш  
А.Б. Д  
С.И. Т  
Ра  
учени  
класс  
дие». I  
ющих  
свыше  
3 000  
дство  
Умер  
дня о  
ректо  
дател  
С  
профе

ничения подхода к консервативному и оперативному лечению туберкулеза почек» (1958 г.), В.К. Запариным «Содержание микро- и макроэлементов в моче здоровых людей, при мочекаменной болезни и туберкулезе почек в дневное и ночное время» (1963 г.), А.П. Кешишяном «Выведение радиоактивного йода с мочой здоровыми почками и при их хирургической патологии» (1963 г.), Э.К. Арнольди «Состояние парциальных функций почек, пораженных туберкулезом» (1965 г.), В.Д. Вольфовским «Неомицин (мицерин) и его применение в хирургии и патологии» (1965 г.), и одна докторская — В.И. Шаповалом «Состояние парциальных функций почек при их хирургической патологии» (1964 г.).

Владимир Иванович Шаповал после успешной защиты кандидатской диссертации в 1958 году в звании доцента возглавил открытый при кафедре доцентский курс по урологии. В 1965 году ему было присвоено ученое звание профессора, а в 1968 году по его инициативе в ХМИ снова восстановлена кафедра урологии, которую он и возглавил. Клинической базой для кафедры стал созданный проф. В.И. Шаповалом 150-коечный нефроурологический центр Харьковской областной клинической больницы.

Увеличение специализированного коечного фонда до 650 и открытие узкоспециализированных отделений — детской урологии, мочеполюзов туберкулеза, уrogenитальной онкологии, андрологии, гемодиализа и консультативной поликлиники с профильными кабинетами, клинической, биохимической и бактериологической лабораторий, позволили Харьковскому нефроурологическому центру стать одним из ведущих лечебно-диагностических учреждений страны и современной клинической базой кафедры урологии ХМИ.

Возглавляя клинику урологии ХМИ с 1958 по 1996 год, проф. В.И. Шаповал большое внимание уделял кадровому составу кафедры. В этот период на кафедре работали доценты Э.К. Арнольди, Ю.И. Козин, ассистенты В.И. Иванюта, О.А. Сороченко, А.Р. Шлотгауэр, В.Н. Лесовой, А.В. Аркатов.

На кафедре проходили обучение и выполнили диссертационные исследования более 30 аспирантов, клинических ординаторов и врачей практического звена здравоохранения. В целом деятельность клиники урологии ХМИ — это бактериологическое, радиологическое и патофизиологическое направление в диагностике и лечении специфических и неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовой системы (Ю.Т. Киношенко, В.Д. Ситенко, В.Д. Вольфовский, Э.К. Арнольди, Н.В. Сукманский, Ю.И. Козин, В.Н. Лесовой, В.В. Ключков, Р.Э. Авакян, Д.А. Асимов, У.А. Суедан), патологии предстательной железы (А.Р. Шлотгауэр, У.А. Калилу, С.И. Кочубей, О.А. Сороченко, А.Б. Дуросими, А.В. Аркатов), сексопатологии (Э.К. Арнольди, С.И. Терещук, О.М. Маммедов, О.А. Кинг).

Разработанные проф. В.И. Шаповалом, его многочисленными учениками и последователями проблемы нашли отображение в классических монографиях «Цистоскопия» и «Мужское бесплодие». В 150 печатных работах, изданных В.И. Шаповалом, включающих три монографии и 16 авторских свидетельств, обобщен опыт свыше 5 000 выполненных им лично операций, в том числе более 3 000 аденомэктомий по оригинальной методике. Под его руководством выполнены 33 кандидатские и 3 докторские диссертации. Умер Владимир Иванович 24 сентября 2001 года. До последнего дня он возглавлял созданный им центр, оставаясь Почетным директором, профессором кафедры урологии и андрологии, председателем Харьковского отделения Ассоциации урологов Украины.

С 1996 года кафедру возглавляет доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Лесовой. Проф. В.Н. Лесовой —



Гаспарян А.М.  
(1902–1970)



Шупик П.Л.  
(1907–1986)



Шаповал В.И.  
(1924–2001)



ученик проф. В.И. Шаповала, закончил клиническую ординатуру и аспирантуру под его руководством, а в последующем — целевую докторантуру при Институте урологии и нефрологии АМН Украины (г. Киев) под руководством академика А.Ф. Возианова и в 1999 году защитил докторскую диссертацию «Оптимизация выбора и повышение эффективности лучевой диагностики заболеваний почек».

В этот период происходит максимальное объединение кафедры и центра путем привлечения сотрудников клинических отделений к педагогической и научной деятельности. На кафедре продолжают работать профессора В.И. Шаповал, Ю.И. Козин, доценты Э.К. Арнольди, А.В. Аркастов и приходят новые сотрудники — доцент И.А. Гарагатый, ассистенты О.А. Кинг, В.В. Бублик, Г.Г. Хареба, И.А. Туренко (все — кандидаты медицинских наук), Н.С. Дубинин, П.Б. Черныш, В.И. Савенков. Такое расширение состава кафедры стимулировало дальнейшее развитие учебно-методической работы. На кафедре издано 12 методических указаний, разработана первая учебная программа по андрологии для медицинских вузов Украины, осуществлена компьютеризация учебного процесса. В 2001 году кафедра урологии переименована в кафедру урологии и андрологии, а с 2002 года на кафедре стал официально преподаваться курс андрологии. В этом же году на базе клиники создан Учебный научно-практический комплекс «Урология и нефрология» им. В.И. Шаповала.

В последние годы научными направлениями кафедры являются оптимизация диагностики и лечения онкоурологической, андрологической патологии, специфических и неспецифических заболеваний мочеполовых органов. Разрабатываются вопросы создания новых технологий в лечении рака предстательной железы, формирования ортотопического мочевого пузыря, органосохраняющих операций при раке и туберкулезе почки, репродуктивного здоровья мужчин и эндофаллопротезирования. В 2001 году при кафедре создана проблемная лаборатория андрологии и репродукции человека. В нее вошли ст. научн. сотр. В.И. Звездай, доц. Э.К. Арнольди, С.М. Колупаев, В.А. Кривицкий, Р.В. Кравцов, Д.А. Емец, С.Н. Сукманский, Л.И. Рыкова. Кроме того, в научной работе кафедры принимают участие 12 аспирантов, клинических ординаторов и магистрантов.

Результаты кафедральных научных исследований получили широкое признание. Они были доложены на научных форумах в Италии, Швейцарии, Турции, Дании, Швеции. Ученые кафедры стали членами Европейских ассоциаций урологов, репродуктологов и урорадиологов и привлечены к выполнению Европейских многоцентровых научных программ.

Ряд сотрудников кафедры прошли стажировку в ведущих клиниках Европы (Швеция, Италия, Дания, Бельгия, Швейцария, Финляндия, Россия). На кафедре впервые в Восточной Европе в 1998 году под эгидой ВОЗ проведены курсы Европейской школы репродуктологов. Результаты научных исследований кафедры постоянно публикуются в ведущих журналах Украины и за рубежом, ряд разработок защищен патентами. Опубликованы монографии «Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция», «Гормонотерапия рака предстательной железы», «Хронический простатит».

Осуществлена реструктуризация клинической базы кафедры. Созданы отделения урогенитального туберкулеза, урорадиологии и эндоурологии, оснащенные современной аппаратурой, которая позволяет проводить контактную литотрипсию камней мочевого пузыря, мочеточников, почек, трансуретральную резекцию образований предстательной железы и мочевого пузыря, пункционные методы лечения кист почек, тонкоигольные биопсии под контролем УЗИ.

Основанная в 1887 году клиника урологии Харьковского медицинского университета внесла значительный вклад в развитие отечественной медицины и сегодня является одним из ведущих научно-практических центров Украины, который продолжает лучшие традиции урологической школы Слобожанщины.

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

### МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ УЧАСТИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОВЫШЕННОЙ ВОЗБУДИМОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*В.В. Мясоедов, А.Б. Митряев, Гупта Нирупам*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлена математическая модель участия нейромедиаторных механизмов в обусловливании повышенной возбудимости головного мозга на основании экспериментальных данных о концентрации моноаминов, нейроактивных аминокислот, параметров связывания специфических лигандов моноаминергическими рецепторами в 11 регионах головного мозга.

**Ключевые слова:** *повышенная возбудимость головного мозга, аудиогенные судороги, нейромедиаторные системы, математическая модель.*

Выяснение механизмов формирования и развития повышенной возбудимости головного мозга остается актуальной проблемой нейробиологии и неврологии [1]. Одним из направлений данной проблемы является определение нейробиологических коррелятов повышенной судорожной готовности мозга, что дает возможность не только диагностировать соответствующие пароксизмальные состояния, но и прогнозировать их появление, характер течения процесса [2].

В настоящее время доказано участие нейромедиаторных систем, в частности моноаминергических, в механизмах формирования, развития и ограничения очагов пароксизмальной активности в головном мозге экспериментальных животных и людей, больных эпилепсией, мигренью и др. [3].

Ранее нами было исследовано состояние основных звеньев нейромедиаторных моноаминергических систем в отдельных регионах головного мозга крыс линии Вистар с высокой и низкой аудиогенной возбудимостью [4]. Целью настоящей работы явилось построение математической модели участия нейромедиаторных механизмов в формировании повышенной возбудимости головного мозга на основании экспериментальных данных о концентрации моноаминов, нейроактивных аминокислот, о параметрах связывания специфических лигандов моноаминергическими рецепторами в 11 регионах головного мозга.

Исходными данными служили результаты экспериментов по определению содержания моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина), нейроактивных аминокислот (глицина, таурина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот), активности ферментов системы циклических нуклеотидов (аденилат-, гуанилатциклаз, фосфодиэстеразы), а также параметров связывания ( $K_d$  и  $B_{max}$ ) селективных лигандов моноаминергическими рецепторами в соответствующих регионах головного мозга крыс, а также показатели силы влияния различных факторов на уровень возбудимости головного мозга.

Входными данными были указанные параметры по 11 регионам головного мозга. Каждый параметр в соответствующем регионе мозга сравнивался с экстремальными значениями во всей изученной совокупности, после чего соответствующему идентификатору региона мозга ( $I = 1 \dots 11$ ) присваивали значение +1, если в этом регионе значение параметра соответствовало высокой возбудимости, и -1 -низкой возбудимости. После перебора сравнения по всем 11 регионам мозга имелся ряд из 11 чисел со значениями +1 или -1. Простым суммированием этих чисел установить уровень возбудимости не представлялось возможным, поэтому, ввиду различий степени влияния регионов мозга на итоговый показатель — уровень возбудимости, каждое из значений +1 или -1 следовало умножить на весо-

вой коэффициент. Этот коэффициент выбирался в соответствии с имеющимися данными о показателях силы влияния различных факторов на уровень возбудимости [5–7].

Таким образом, окончательно уровень возбудимости ( $Y_v$ ) при учете определенного параметра можно представить в виде

$$Y_{vi} = \sum_{i=1}^{11} I_i \cdot \gamma_i, \quad (1)$$

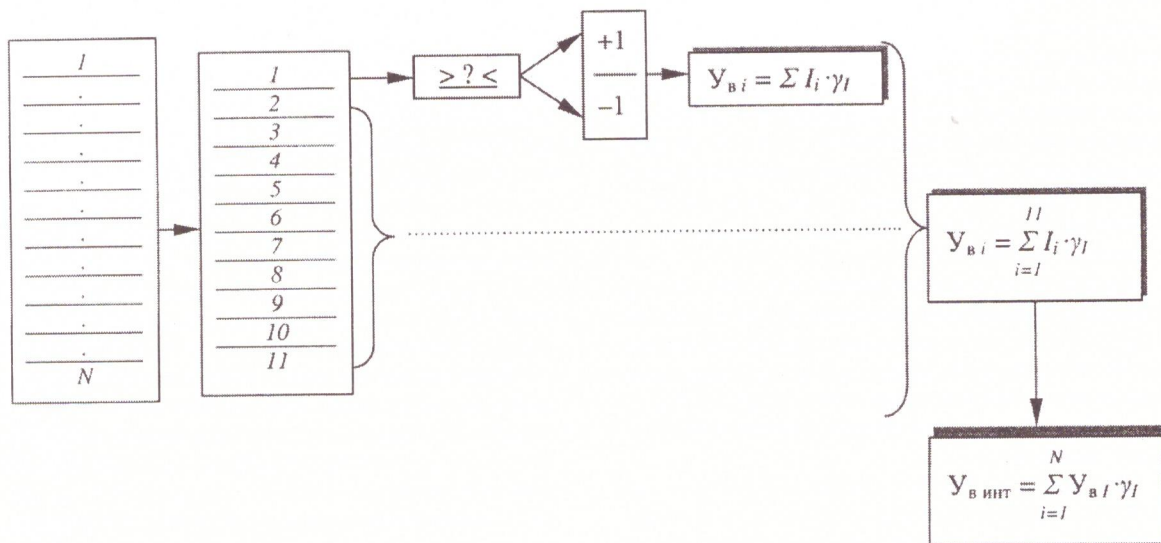
где  $I_i$  — идентификатор соответствующей области мозга со значением +1 или -1;  $\gamma_i$  — весовой коэффициент.

Аналогичная процедура повторялась для всех учитываемых факторов влияния, после чего уровни возбудимости по каждому из факторов также суммировались в соответствии с их вкладом

$$Y_{v \text{ инт}} = \sum_{i=1}^N Y_{vi} \cdot \gamma_i, \quad (2)$$

где  $Y_{v \text{ инт}}$  — интегральный уровень возбудимости,  $Y_{vi}$  — уровень возбудимости, определяемый отдельным фактором;  $\gamma_i$  — весовой коэффициент для соответствующего фактора влияния.

Структура прогнозирования представлена на рисунке.



Структура прогнозирования уровня возбудимости головного мозга

Регионы мозга были условно проидентифицированы следующим образом: 1 — темпоральная кора; 2 — область вентромедиального ядра гипоталамуса; 3 — область ядер шва; 4 — миндалевидный комплекс; 5 — область латерального ядра гипоталамуса; 6 — вентральный гиппокамп; 7 — дорсальный гиппокамп; 8 — область черной субстанции; 9 —

область прозрачной перегородки; 10 — область мезэнцефальной ретикулярной формации; 11 — область голубого пятна. В дальнейшем присвоенный номер каждого из регионов мозга сохранялся.

В аналитическом виде функциональные связи между исследованными параметрами влияния можно представить следующим образом.

1. Параметры связывания  $K_d$  и  $B_{\text{max}}$   $^3\text{H}$ -спирона серотониновыми рецепторами (низкоаффинный пул):

$$B_{\text{max, н. возб.}} = 0,4 + 0,42 \cdot 10^{-2} K_d; \quad (3)$$

$$B_{\text{max, в. возб.}} = 0,3 + 0,401 \cdot 10^{-2} K_d. \quad (4)$$

Точность аппроксимации не превышала дисперсии эксперимента.

2. Параметры связывания  $K_d$  и  $B_{\text{max}}$   $^3\text{H}$ -спирона серотониновыми рецепторами (высокоаффинный пул):

$$B_{\text{max, н. возб.}} = 7,5 K_d^{-0,0775}; \quad (5)$$

$$B_{\text{max, в. возб.}} = 1,25 K_d^{1,33}. \quad (6)$$

3. Содержание циклических нуклеотидов (цАМФ):

$$Y_{\text{цАМФ, н. возб.}} = 362,4 I^{-0,2}; \quad (7)$$

$$Y_{\text{цАМФ, в. возб.}} = 333,4 I^{-0,2}. \quad (8)$$

Зависимости (7) и (8) можно представить в виде эквидистантных линий, которые отсто-

ят одна от другой на расстоянии, не превышающем погрешность экспериментального определения этих нуклеотидов, что практически исключает их из числа величин, позволяющих однозначно определить очаг повышенной возбудимости головного мозга.

Значимость другого циклического нуклеотида — цГМФ — в обусловливании уровня

ки;  $10$  — об-  
рної форма-  
а. В дальній-  
із регіонів

ациональні  
параметри  
едуючим об-

и  $V_{\max}^3\text{H}$ -спи-  
рами (низко-

(3)

(4)

превышала

и  $V_{\max}^3\text{H}$ -спи-  
рами (высоко-

(5)

(6)

нуклеотидов

(7)

(8)

представить  
которые отсто-

возбудимости головного мозга и возможности прогнозирования очага повышенной возбудимости более существенна, чем цАМФ.

4. Содержание глицина и таурина (нейроактивных аминокислот) для низко- и высоко-возбудимых животных также отличается на величину, не превышающую погрешность экспериментального определения.

Таким образом, можно заключить, что содержание указанных в пп. 3 и 4 веществ не является значимым критерием в определении уровня возбудимости головного мозга крыс, поэтому требуются дополнительные исследования, которые позволяют точнее определить связь между содержанием глицина, таурина и цАМФ в регионах головного мозга животных с различной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Подобное заключение справедливо и для содержания серотонина и ГАМК в регионах головного мозга исследованных животных.

5. Активность фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов у крыс с различной возбудимостью головного мозга:

$$A_{\text{ФДЭ, н. возб.}} = 0,428 I^{-0,21}; \quad (9)$$

$$A_{\text{ФДЭ, в. возб.}} = 2,39 I^{-0,11}. \quad (10)$$

#### Список литературы

1. Dichter M.A. Basic mechanism of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia* 1997; Suppl. 38: 2–6.
2. Loscher W., Ebert U. Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug design and rational polypharmacy. *Epilepsy Res.* 1996; 11: Suppl. 17.
3. Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 144 с.
4. М'ясоєдов В.В., Жуков В.І., Гонкалов В.Г. та ін. Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. Харків: ХДМУ, 2000. 222 с.
5. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A. The role basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res.* 1988; 32, 1–2: 213–223.
6. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980. 360 с.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 350 с.

#### МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ УЧАСТІ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ У ФОРМУВАННІ ПІДВИЩЕНОЇ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**В.В. М'ясоєдов, А.Б. Мітряєв, Гупта Нірупам**

Наведено математичну модель участі нейромедіаторних механізмів у зумовленні підвищеної збудливості головного мозку на підставі експериментальних даних про концентрацію моноамінів, нейроактивних амінокислот, параметри зв'язування специфічних лігандів моноамінергічними рецепторами у 11 регіонах головного мозку.

**Ключові слова:** підвищена збудливість головного мозку, аудиогенні судоми, нейромедіаторні системи, математична модель

#### MATHEMATIC MODEL OF NEUROTRANSMITTER MECHANISMS PARTICIPATION IN HIGH BRAIN EXCITABILITY FORMATION

**V.V. Myasoedov, A.B. Mitryaev, Gupta Nirupam**

The mathematic model of neurotransmitter mechanisms participation in high brain excitability formation is showed. The model is based on experimental dates about monoamines and neuroactive aminoacids levels, parameters of specific ligands binding by monoaminergic receptors in 11 brain region.

**Key words:** high brain excitability, audiogenic seizures, neurotransmitter systems, mathematic model.

и, не превы-  
ментального  
то практиче-  
ичин, позво-  
очаг повы-  
мозга.

кого нуклео-  
нии уровня

## СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ

*Р.И. Кратенко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено действие краун-эфиров (12 краун-4, 18 краун-6) на состояние основных компонентов антиоксидантной системы (количество -SH групп, содержание витамина С в надпочечниках и глутатиона в крови, активность пероксидазы и каталазы), ферментов окислительно-восстановительных реакций и перекисного окисления липидов у крыс. Показано, что в основе повреждающего действия краун-эфиров лежит усиление свободнорадикальных процессов с нарушением биоэнергетики, окислительно-восстановительных процессов тканевого дыхания, истощением антиоксидантной системы и изменением структурной организации клеточных мембран.

**Ключевые слова:** краун-эфиры, антиоксидантная система, окислительно-восстановительные процессы, перекисное окисление липидов.

Интенсивная деятельность человека на современном этапе развития науки и техники привела к появлению в биосфере громадных масс токсических веществ, чужеродных организму (ксенобиотиков), которые обладают биологической активностью в разной степени. В основе механизма действия многих ксенобиотиков лежит негативное влияние на структуру и функции ферментных систем и биологически активных веществ разных органов и тканей, но особенно клеток крови и печени, осуществляющих транспорт и обезвреживание детергента [1]. Антиоксидантная система (АОС) представлена в организме комплексом биологически активных соединений, которые играют важную роль в процессах торможения жидкофазного спонтанного цепного свободнорадикального перекисного окисления липидов, а ксенобиотики зачастую способствуют накоплению перекисей, гидроперекисей и свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетку и ее структурные компоненты. Свободнорадикальный процесс окисления (СРО) протекает в норме во всех органах и тканях, являясь важным звеном метаболизма. Низкие концентрации перекисей и гидроперекисей просто необходимы для организма, так как торможение СРО приводит к патологии [2]. Однако и длительная активация СРО сопряжена с изменениями в составе липидов мембран, их проницаемости, что проявляется в нарушении структурных единиц клетки.

Целью данной работы явилось исследование СРО, состояния АОС и основных окислительно-восстановительных процессов в орга-

низме теплокровных животных при действии ксенобиотиков. В качестве последних были выбраны малоизученные в биологическом отношении вещества из группы краун-эфиров — 12-краун-4 (1-, 4-, 7-, 10-тетраоксациклотетрадекан) и 18-краун-6 (1-, 4-, 7-, 10-, 13-, 16-гексаоксациклооктадекан). По химическому строению они представляют собой макроциклические предельные углеводородные соединения с атомами кислорода, включенными в кольцо. Краун-эфиры широко применяются при экстракции, разделении ионов металлов, межфазном катализе, в электрохимии, при моделировании биохимических реакций, тонком органическом синтезе, в медицине, агрохимии, металлургии [3]. Широкое использование макроциклических эфиров обусловлено их способностью растворяться во многих неполярных веществах, липофильностью, способностью образовывать координационные связи с ионами щелочных металлов, образовывать соединения с высокой электропроводностью, взаимодействовать с хиральными атомами [4]. Однако эти свойства, полезные в промышленности, могут стать причиной высокой биологической активности и токсического повреждающего действия краун-эфиров при попадании их с водой в организм человека и теплокровных животных.

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на 50 крысах самцах линии Вистар 3-месячного возраста. Вещества в виде растворов вводили с помощью металлического зонда в желудок, натощак, в дозах 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Длительность опытов составляла 45 дней. Для оценки окислительно-восста-

новите.  
во угле  
за един  
го за 1  
ных ок  
лактат  
назы (1  
цитохр  
нятым  
лением  
с помо  
МДГ —  
щепри  
тым ме  
ния оп  
хлорф  
при о  
ЛДГ, М  
и кров  
ределя  
лении  
Со  
свобод  
вита  
SH-гл  
сидазе  
В  
реки  
делял  
лы жи

ные д  
дукта  
Ре  
у жив  
ки вы  
отмеч  
СО<sub>2</sub> п  
эфир  
40-й  
колич

новительных процессов определяли количество углекислого газа, выделяемого организмом за единицу времени (мг/100 г массы животного за 1 мин), согласно [5] и активность основных оксидоредуктаз. Определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦХО): ЛДГ — общепринятым методом с колориметрическим определением количества пировиноградной кислоты с помощью 2,4-дигидрофенилгидразина [6]; МДГ — по оптическому тесту Варбурга по общепринятой методике [6]; СДГ — общепринятым методом, основанным на измерении падежной оптической плотности при 600 мкм 2,6-дихлорфенолдиоксида, восстанавливающегося при окислении сукцината [6]. Активность ЛДГ, МДГ и СДГ определяли в печени, сердце и крови. Активность ЦХО головного мозга определяли по методу [7], основанному на окислении восстановленного цитохрома С.

Состояние АОС оценивали по количеству свободных -SH групп в крови [6], содержанию витамина С в надпочечниках [8], содержанию SH-глутатиона в крови [9], активности пероксидазы [10] и каталазы крови [6].

В качестве промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в печени определяли диеновые конъюгаты (ДК) — молекулы жирных кислот, содержащие сопряжен-

троль  $1,48 \pm 0,02$ ; 1/100 ДЛ 12-краун-4  $0,9 \pm 0,012$ ; 1/100 ДЛ 18-краун-6  $0,85 \pm 0,013$ ). С этими результатами хорошо согласуются данные, полученные при определении активности ферментов основных окислительно-восстановительных реакций (рис. 1). Активность МДГ и СДГ крови достоверно возрастала на 10-е и 20-е сутки при действии 1/100 ДЛ краун-эфиров, а на 30-е сутки достоверно падала, оставаясь на этом уровне до конца опыта. Подобная динамика активности ферментов была зарегистрирована также в печени и сердце. Активность ЛДГ всех тканей уменьшилась на 10-е сутки опыта под влиянием 1/100 ДЛ краун-эфиров, в еще большей степени на 20-е сутки и до конца эксперимента. 1/1000 ДЛ исследуемых соединений в большинстве случаев достоверно не влияла на активность названных ферментов, наблюдалась лишь тенденция, сходная с таковой для 1/100 ДЛ.

Активность ЦХО головного мозга крыс достоверно снижалась уже после 10 дней затравливания. Уменьшение носило дозозависимый характер и было наиболее выражено в конце опыта. Во всех экспериментах изменения были более выраженными под влиянием доз 12-краун-4.

Состояние АОС крыс также существенно изменялось под действием исследуемых веществ. Количество свободных -SH групп дос-

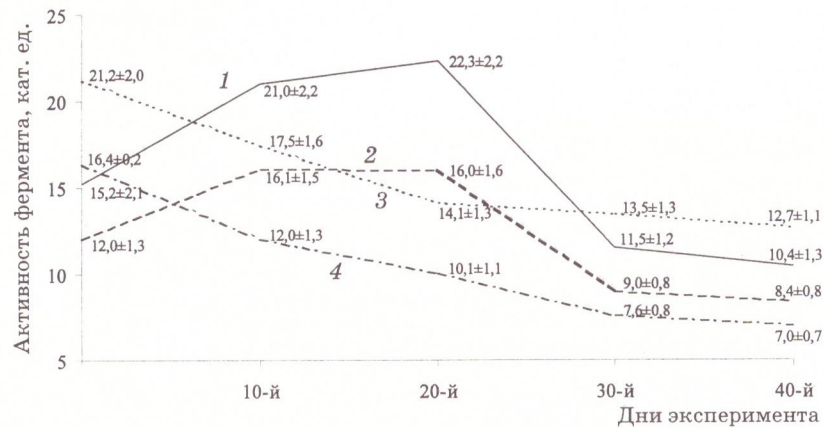


Рис. 1. Динамика изменения активности основных окислительно-восстановительных ферментов у крыс под влиянием 1/100 ДЛ 12-краун-4: 1 — малатдегидрогеназа крови; 2 — сукцинатдегидрогеназа крови; 3 — лактатдегидрогеназа крови; 4 — цитохромоксидаза головного мозга

ные двойные связи, в качестве конечного продукта — малоновый диальдегид (МДА) [11].

**Результаты.** При исследовании газообмена у животных обнаружены изменения динамики выделения  $\text{CO}_2$ . На 10-е и 20-е сутки опыта отмечалось достоверное увеличение продукции  $\text{CO}_2$  под влиянием 1/100 и 1/1000 ДЛ краун-эфиров в сравнении с контролем; на 30-й и 40-й день — дозозависимое резкое снижение количества  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе (кон-

товерно снижалось в крови на 10-й и в последующие дни опыта под влиянием 1/100 ДЛ краун-эфиров. Та же динамика была зарегистрирована для SH-глутатиона (табл. 1).

Действие 1/1000 ДЛ обоих исследуемых соединений достоверно повышало количество сульфгидрильных групп и SH-глутатиона на 10-й и 20-й дни эксперимента, однако в последующем эти изменения не носили достоверный характер.

Таблица 1. Содержание свободных сульфгидрильных групп и SH-глутатиона в крови и витамина С в надпочечниках крыс под влиянием краун-эфиров (1/100 ДЛ) на 40-е сутки наблюдения ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	12 краун-4	18 краун-6
SH-группы, мг %	27,63±2,1	13,90±1,25	13,30±1,7
SH-глутатион, мг %	8,5±0,4	4,02±0,27	3,9±0,27
Витамин С, мкМ	11412,5±420,3	8169,4±340,8	7381,4±257,8

Примечание.  $p < 0,05$ .

Концентрация витамина С в надпочечниках крыс достоверно уменьшалась при затравливании животных 1/100 ДЛ краун-эфиров и повышалась при 1/1000 ДЛ независимо от дня опыта.

Динамика изменения активности пероксидазы и каталазы крови крыс под действием двух доз краун-эфиров носила сложный характер (рис. 2). Более выраженные изменения наблюдались под влиянием дозы 1/100 ДЛ.

Влияние 12-краун-4 на активность АОС крыс в целом было более сильным, чем влияние 18-краун-6.

Перекисное окисление липидов значительно ускорялось под действием исследуемых ксенобиотиков. Наблюдалась повышен-

ная концентрация ДК и МДА в печени уже на 10-й день опыта. В последующем накопление этих веществ усиливалось и носило дозозависимый характер. В плане стимуляции данного процесса более активным оказался 12-краун-4 (табл. 2).

**Обсуждение.** Увеличение продукции  $CO_2$  в первую половину экспериментального срока, вероятно, связано с активизацией окислительно-восстановительных процессов в организме животных. По всей видимости, активизация носит компенсаторный характер, поскольку при более длительном влиянии краун-эфиров наблюдается, наоборот, снижение количества  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе, что является результатом срыва защитно-приспособительных

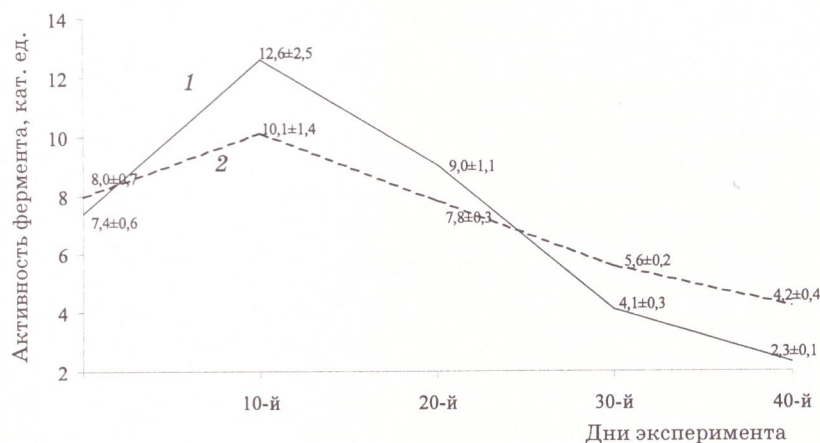


Рис. 2. Влияние 12-краун-4 (1/100 ДЛ) на активность пероксидазы и каталазы крови:  
1 — пероксидаза; 2 — каталаза

Таблица 2. Влияние краун-эфиров на накопление ДК и МДА в печени крыс на 40-й день опыта ( $M \pm m$ )

Показатель ПОЛ	Контроль	12 краун-4	18 краун-6
ДК	27,6±1,4		
1/100		55,8±2,3	44,30±1,65
1/1000		37,2±1,9	39,40±2,17
МДА	1,95±0,20		
1/100		5,30±0,25	4,17±0,33
1/1000		2,60±0,18	2,78±0,42

Примечание.  $p < 0,05$ .

механизмов и нарушения окислительно-восстановительных процессов. Это подтверждается данными об активности двух ключевых ферментов цикла Кребса (МДГ и СДГ) при действии исследуемых комплексообразователей. Динамика их активности полностью совпадает с таковой для  $\text{CO}_2$ . ЛДГ — один из наиболее чувствительных ферментов к токсическому действию ксенобиотиков [12], и в условиях наших экспериментов он дозозависимо ингибируется. Снижение активности ЦХО в головном мозге крыс говорит о торможении дыхательной цепи митохондрий, продукции АТФ, эндогенной воды и о возможном энергетическом голоде. Дисбаланс в окислительно-восстановительных и энергетических процессах отражается на состоянии АОС, которое в целом нарушается в условиях эксперимента. Уменьшение количества сульфгидрильных групп и глутатиона свидетельствует о сниженной способности организма животных нейтрализовать свободные радикалы. Повышение количества витамина С в надпочечниках в первую половину экспериментального срока под влиянием краун-эфиров связано с усилением его синтеза (организм крыс обладает способностью синтезировать витамин С) и трактуется как компенсаторная реакция, поскольку этот витамин принимает участие в синтезе гормонов надпочечников, окислительно-восстановительных реакциях, гемопоэзе, посттрансляционной модификации белка. В случае продолжительного влияния ксенобиотиков на организм биосинтез витамина С не может обеспечить повышенную потребность в нем.

#### Список литературы

1. *Лакин К.М., Крылов Ю.Ф.* Биотрансформация лекарственных веществ. М.: Медицина, 1981. 304 с.
2. *Журавлев А.И.* Сверхслабое свечение и свободнорадикальное состояние при метаболизме живых тканей. Журн. общ. биол. 1973; 3-4: 581-593.
3. *Яцимирский К.Б.* Синтез макроциклических соединений. К.: Наук. думка, 1987. 277 с.
4. *Хираока М.* Краун-соединения, свойства и применения. М.: Мир, 1986. 277 с.
5. *Чайка П.А.* Экспрессный метод определения продукции  $\text{CO}_2$  у лабораторных животных. Гигиена труда и проф. заболевания 1965; 9: 59-61.
6. *Подильчак М.Д.* Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.
7. *Гудилова Г.П., Сорокина И.Н.* Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1967; 1: 24-26.
8. *Birch I.W., Harries L.J., Raw S.W.* A microchemical method determining the hexuronic acid (vitamin C) content of food stuff. Biochemistry J. 1983; 2: 590-594.
9. *Прохорова М.И.* Определение количества пировиноградной кислоты и активности пировинатдегидрогеназы. Методы биохимических исследований. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982: 190-194.
10. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 560 с.
11. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972. 320 с.
12. *Жуков В.И., Кратенко Р.И.* Влияние простых полиэфиров на состояние антиоксидантной системы и окислительно-восстановительные процессы у белых крыс в условиях подострого опыта. Эпидемиология, экология и гигиена. Харьков, 1999: 160-162.
13. *Жуков В.И., Дехтярь А.В., Кратенко Р.И.* Влияние детергентов на метаболические процессы белых крыс в условиях подострого эксперимента. Там же: 154-156.

К компенсаторным изменениям можно отнести в начальный срок наблюдения повышение активности каталазы и пероксидазы, ферментов, нейтрализующих перекиси. Затем, спустя месяц, их активность падает, что, по видимому, связано с ингибированием их синтеза, поскольку под влиянием краун-эфиров наблюдается торможение синтеза белка [13].

Между скоростью перекисного окисления липидов, накоплением его продуктов и содержанием антиоксидантов имеется обратная зависимость: увеличение количества антиоксидантов, реагирующих со свободными радикалами, снижает скорость перекисного окисления, приводящего к увеличению числа радикалов, снижает концентрацию антиоксидантов. В наших экспериментах ксенобиотики в зависимости от дозы и времени воздействия истощали АОС. В результате этого активизировалось перекисное окисление липидов (накапливались МДА и ДК). Активизация перекисного окисления вносит дальнейший дисбаланс в окислительно-восстановительные процессы, и образуется замкнутый круг. Это может приводить к разрегулированию всех ферментных систем, изменению конформации мембранного липопротеинового комплекса, появлению пар и гидрофильных включений в сплошном гидрофобном слое мембраны [2].

Таким образом, в основе повреждающего действия краун-эфиров, видимо, лежит усиление свободнорадикальных процессов с нарушением биоэнергетики, окислительно-восстановительных процессов и изменением структурной организации клеточных биомембран.



### СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ, ОКИСНО-ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

*Р.І. Кратенко*

Вивчено дію краун-ефірів (12 краун-4, 18 краун-6) на стан основних компонентів антиоксидантної системи (кількість -SH груп, вміст вітаміну С у наднирниках і глутатіону в крові, активність пероксидази і каталази), ферментів окисно-відновлювальних реакцій і перекисного окиснення ліпідів у щурів. Показано, що в основі руйнуючої дії краун-ефірів лежить підсилення вільнорадикальних процесів з порушенням біоенергетики, окисно-відновлювальних процесів, тканинного дихання, виснаженням антиоксидантної системи та зміною структурної організації клітинних мембран.

**Ключові слова:** краун-ефіри, антиоксидантна система, окисно-відновлювальні процеси, перекисне окиснення ліпідів.

### STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM, OXIDATIVE-REDUCTIVE PROCESSES AND LIPID PEROXIDATION IN RATS ON XENOBIOTICS ACTION

*R.I. Kratenko*

Crown-ethers action (12 crown-4; 18 crown-6) upon the state of main components of antioxidant system (-SH group amount, vitamin C contents in adrenal gland, glutathione contents in blood, activity of peroxidase and catalase), oxidative-reductive reaction enzymes and lipid peroxidation was investigated in rats. Free-radical pathology with disturbance of bioenergetics, oxidative process and tissue respiration also with antioxidant system exhaustion and cellular membrane structure organization was shown to be the base for the damaging action of crown ethers.

**Key words:** crown ethers, antioxidant system, oxidative-reductive processes, lipid peroxidation.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

*А.А. Григорова, Н.И. Горголь*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучались особенности течения раневого процесса в чистой и первично инфицированной ране в зависимости от эмоциональной устойчивости животных на фоне антибактериальной терапии и без нее. Показана разница в течении раневого процесса в исследуемых группах уже на ранних его этапах. Для чистой и инфицированной раны (на фоне антибактериальной терапии) характерны слабо и умеренно выраженные гнойно-некротические и дисциркуляторные изменения в раневом поле, ранняя пролиферация клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда с развитием полноценной грануляционной ткани, не склонной к вторичным некрозам и нагноениям, более раннее начало краевой эпителизации. Для нелеченной первично инфицированной раны, особенно в группе эмоционально неустойчивых крыс, характерны выраженные гнойно-некротические и дисциркуляторные изменения в раневом поле, слабо выраженная пролиферация макрофагальных и фибробластических элементов, замедление темпов фибриллогенеза и эпителизации, а также склонность грануляционной ткани к вторичным некрозам и нагноениям.

**Ключевые слова:** стерильная рана, инфицированная рана, эмоциональная устойчивость, антибактериальная терапия.

Несмотря на достижения современной стоматологии, проблема воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и их гнойных осложнений остается весьма актуальной. Течение процессов зависит от общей и иммунологической реактивности, которая определяется главным образом состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем, в первую очередь состоянием центральной и вегетатив-

ной нервной системы, в том числе эмоциональной сферы [1].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное морфологическое исследование течения раневого процесса в чистой и первично инфицированной ране в зависимости от эмоциональной устойчивости экспериментальных животных на фоне антибактериальной терапии и без нее.

**Материал и методы.** Эксперимент был проведен на 6-месячных крысах обоего пола линии Вистар массой 200 г (4 серии, в каждой по 7 крыс): 1-я серия — моделирование чистой раны путем нанесения на бедре линейного разреза, проникающего через кожу, подкожную клетчатку и мышцы длиной 1,2–1,7 см; 2-я серия — моделирование на бедре внутримышечного абсцесса путем введения 1 мл микробной взвеси, содержащей 16 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ): 8 млрд *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49) и 8 млрд *Streptococcus pyogenes* 653, штамм Dick-1; 3-я серия — моделирование внутримышечного абсцесса с дальнейшим лечением 30% -ным раствором линкомицина по 150 мг 2 раза в день внутримышечно; 4-я серия — моделирование на рябых эмоционально неустойчивых крысах внутримышечного абсцесса с дальнейшим лечением 30% -ным раствором линкомицина по 150 мг 2 раза в день внутримышечно.

Для морфологического исследования на 3-и сутки течения раневого процесса из операционной раны вырезали кусочки тканей размерами 1,0 x 0,5 x 0,5 см, фиксировали их в 10% -ном растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Микротомные срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, на РНП по методу Браше и ДНП по методу Фельгена–Россенбека, ставили ШИК-реакцию по МакМанусу–Хочкису. Микропрепараты изучали с помощью светового микроскопа.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное морфологическое исследование показало различия в течении раневого процесса в исследуемых группах уже на первых его этапах.

В 1-й группе наблюдений на 3-и сутки от начала эксперимента рана характеризовалась умеренно выраженными циркуляторными расстройствами с развитием полнокровия, эритроцитарных стазов, периваскулярных кровоизлияний и умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Зона некроза неглубокая, отграничена от окружающих тканей демаркационным лейкоцитарным валом, а также зоной грануляционной ткани. Грануляционная ткань представлена широкопетливой сетью новообразованных капилляров, в ней обнаруживались фибробласты, элементы лимфоплазмодитарного и макрофагального ряда, тучные клетки, в небольшом количестве — нейтрофильные лейкоциты (рис. 1). Базальные мембраны сосудов тонкие, ШИК-позитивные. Эндотелий сочный, с крупными светлыми ядрами, цитоплазма при окраске по Браше интенсивно пиронинофильна. Соединительнотканый компонент грануляционной ткани представлен нежными слабофуксинофильными волокнами. Цитоплазма макрофагов и плазмоди-

тов, фибробластов и эндотелиоцитов с умеренным количеством пиронинофильных структур (2+ ... 3+). В краях раны обнаруживались тяжёлые пролиферирующего многослойного плоского эпителия с высокой гистохимической активностью ДНП в ядрах его клеток.

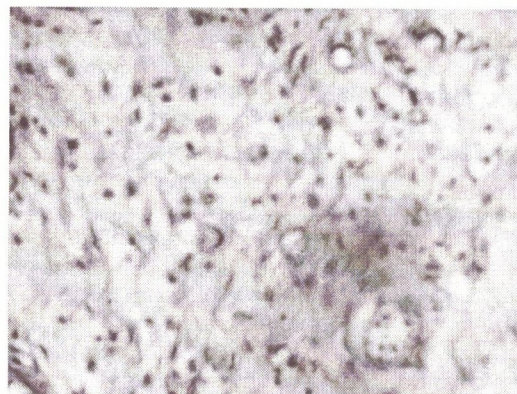


Рис. 1. Грануляционная ткань, представлена широкопетливой сетью новообразованных капилляров, слабофуксинофильной сетью волокон, фибробластами, элементами лимфоплазмодитарного и макрофагального ряда. 1-я группа наблюдений, окраска по ван Гизон, x 200

Морфологическое исследование иссеченных тканей во 2-й группе наблюдений показало, что раневой процесс характеризовался тяжёлыми циркуляторными расстройствами с развитием эритроцитарных и лейкоцитарных стазов, тромбоза, периваскулярных кровоизлияний и геморрагического пропитывания ткани. Рана — с глубоким слоем некротизированной ткани, диффузно инфильтрированной нейтрофильными лейкоцитами, часто со скоплениями микробов на поверхности. Гнойное воспаление носило характер флегмонозного, распространялось на подкожно-жировую клетчатку, мышцы (рис. 2). В островках грануля-



Рис. 2. Разлитое гнойное воспаление, распространяющееся на подкожно-жировую клетчатку и мышцы. 2-я группа наблюдений, окраска по ван Гизон, x 200

ционной ткани обнаруживалось небольшое количество новообразованных капилляров, обильная нейтрофильная инфильтрация, единичные фибробласты, элементы лимфоцитарного и макрофагального ряда. Иногда в грануляционной ткани обнаруживались очаги нагноения. Немногочисленные новообразованные волокнистые структуры слабофуксифильные. Цитоплазма макрофагов и плазмочитов содержала скудное количество пиронинофильных структур (1+ ... 2+). Гистохимической реакцией Фельгена-Россенбека также обнаруживалось снижение содержания ДНК в ядерном хроматине (2+).

Морфологическое исследование иссеченных тканей в 3-й группе наблюдений показало, что раневой процесс характеризовался небольшой зоной некроза, диффузно инфильтрированной нейтрофильными лейкоцитами, отсутствием микробной обсемененности, умеренно выраженным полнокровием сосудов с развитием эритроцитарных стазов и периваскулярных кровоизлияний. Зона краев и дна раны отграничивалась грануляционной тканью, представленной сетью широкопетлистых капилляров, единичными элементами лимфоцитарного ряда, макрофагами, гистиоцитами и фибробластами с небольшой примесью нейтрофильных лейкоцитов. Волокнистые структуры грануляционной ткани характеризовались слабовыраженной фуксифилией. Цитоплазма макрофагов и плазмочитов содержала скудное количество пиронинофильных структур (1+ ... 2+). Гистохимической реакцией Фельгена-Россенбека также обнаруживалось умеренное количество ДНП в ядерном хроматине (2+ ... 3+).

В 4-й группе наблюдений рана характеризовалась наличием глубокого слоя некротизированной ткани, диффузно инфильтрированной нейтрофильными лейкоцитами. Зона некроза распространялась на мышцы и крупные сосуды. Раневой процесс характеризовался тяжелыми циркуляторными расстройствами с развитием эритроцитарных и лейкоцитарных стазов, тромбозов, периваскулярных кровоизлияний и геморрагического пропитывания ткани и диффузным гнойным воспалением с образованием межмышечных абсцессов и абсцессов в подкожно-жировой клетчатке (рис. 3). Отмечалось вовлечение в воспалительный процесс сосудов с развитием деструктивно-пролиферативных эндо- и панваскулитов. В островках грануляционной ткани краев и дна раны обнаруживалась обильная нейтрофильная инфильтрация, очаги некрозов и нагноения. Волокнистые структуры характеризовались слабой фуксифилией, свидетельствующей об их незрелости. Цитоплазма макрофагов и плазмочитов содержала скуд-

ное количество пиронинофильных структур (1+ ... 2+), отмечалось снижение содержания ДНК в ядерном хроматине (2+). Усиление ШИК-реакции в зоне некроза свидетельствовало о выраженности дистрофических и некробиотических процессов.

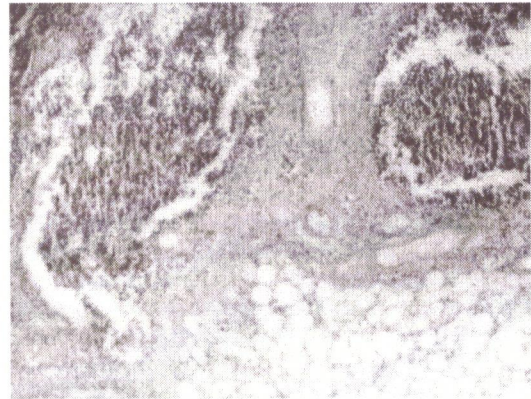


Рис. 3. Межмышечный абсцесс, отграниченный соединительнотканной капсулой. 4-я группа наблюдений, окраска по ван Гизон, x 200

Проведенное морфологическое исследование показало, что в чистой ране воспалительный процесс носил ограниченный характер, динамика раневого процесса была адекватной и характеризовалась ранней пролиферацией клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда с развитием полноценной грануляционной ткани, не склонной к вторичным некрозам и нагноению, а также ранней краевой эпителизацией. На фоне антибактериальной терапии воспалительный процесс носил более локализованный характер и рано отграничивался от здоровых тканей зоной грануляционной ткани.

Для нелеченной гнойной раны характерны выраженные гнойно-некротические и циркуляторные изменения в раневом поле, разлитое гнойное воспаление, слабо выраженная пролиферация макрофагальных и фибробластических элементов, замедление темпов фибриллогенеза и эпителизации, а также склонность грануляционной ткани к вторичным нагноениям [2].

В группе эмоционально неустойчивых крыс, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, отмечались наиболее выраженные изменения: длительное очищение раны от гнойно-некротического детрита, склонность к абсцедированию, выраженные расстройства кровообращения, замедленные процессы образования грануляционной ткани, склонной к воспалительному процессу и вторичным некрозам, замедление процессов фиброплазии и, как следствие, эпителизации. Как известно, на процесс регенерации эпителия влияют темпы образования клеток фиб-

робластического ряда и волокнистых структур. В данной группе наблюдений они были замедленными, что замедляло и процесс эпителизации [3].

Таким образом, под влиянием стрессоров, которым подвергались крысы в данном эксперименте, у эмоционально неустойчивых крыс раневой процесс приобретал описанные особенности. Известно, что соединительнотканые клетки участвуют в формировании реактивности организма, обладают фагоцитарной актив-

ностью, обеспечивают заживление ран, обладают барьерной и антитоксической функцией [4]. Вероятно, усиленная продукция кортикотропина у данной группы животных стимулировала продукцию кортизола, снижающего реактивность соединительной ткани, защитно-приспособительную функцию воспалительной реакции и угнетающего продукцию антител плазматическими клетками [1, 5].

Исследования морфологических особенностей воспаления будут продолжены.

#### Список литературы

1. Кириллов О.И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. М.: Наука, 1977: 117.
2. Фенчин К.М. Заживление ран. К.: Здоров'я, 1979: 168.
3. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
4. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т. 2. М.: Мир, 1983: 254.
5. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко М.: Медицина, 1981: 687.

#### ПОРІВНЮВАЛЬНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЬОВОГО ПРОЦЕСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕМОЦІЙНОЇ СТІЙКОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

*А.А. Григорова, Н.І. Горголь*

Вивчалися особливості перебігу раньового процесу в чистій та первинно інфікованій рані в залежності від емоційної стійкості тварин на фоні антибактеріальної терапії та без неї. Показано різницю під час перебігу раньового процесу в групах дослідження вже на ранніх етапах. Так, для чистої та інфікованої рани (на фоні антибактеріальної терапії) характерні слабо і помірно виражені гнійно-некротичні й дисциркуляторні зміни в раньовому полі, рання проліферація клітинних елементів макрофагального і фібробластичного ряду з розвитком повноцінної грануляційної тканини, без вторинних некрозів і нагноювань, більш ранній початок крайової епітелізації. Для нелікованої первинно інфікованої рани, особливо в групі емоційно нестійких щурів, характерні гнійно-некротичні й дисциркуляторні зміни в раньовому полі, слабо виражена проліферація макрофагальних і фібробластичних елементів, уповільнення темпів фібрилогенезу та епітелізації, а також схильність грануляційної тканини до вторинних некрозів і нагноювань.

**Ключові слова:** стерильна рана, інфікована рана, експеримент, емоційна стійкість, антибактеріальна терапія.

#### COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF WOUND PROCESS DEPENDING ON EMOTIONAL STABILITY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

*A.A. Grigороva, N.I. Gorgol*

Peculiarities of wound process in pure and primary contaminated wound have been studied depending on emotional stability of animals with antibacterial therapy and without it. The difference in course of the wound process in studied groups has been shown at early stages already. For pure and contaminated wounds (on a background of antibacterial therapy) were characteristically feebly and moderately marked purulent-necrotic and dyscirculatory changes in the wound field, early proliferation of cellular elements of the macrophages and fibroblastic series with development of the granular tissue not inclined to the secondary necroses and pyesies, and earlier beginning of the marginal epithelization. Expressed purulent-necrotic and dyscirculatory changes in the wound field, feebly marked proliferation of the macrophages and fibroblastic elements, retardation of paces of the fibrillogenesis and epithelisation, and predilection of the granular tissue to secondary necroses and pyesies were characteristically for non treated primary contaminated wounds and especially for group emotionally unstable rats.

**Key words:** sternal wound, infected wound, emotional stability, antibacterial therapy.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦАХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДВУХСТОРОННИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

*В.И. Багаутдинова, М.Г. Скикевич\**

*Харьковский государственный медицинский университет*

*\*Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава*

Выполнены морфологические и иммуноморфологические исследования жевательных мышц у 15 кроликов породы шиншилла и у 16 человек через 1, 2, 3 недели после двухсторонних переломов нижней челюсти. Выявленные нарушения в жевательных мышцах у человека и животных были сходными, особенно выраженными у мышечно-сухожильных сегментов и, видимо, обусловлены перераспределением жевательной нагрузки и внутрисуставных взаимоотношений в ВНЧС при изменении первоначального прикуса. Выраженность изменений зависела от сроков травмы. С возрастанием сроков в мышечной ткани наблюдается воспалительная реакция с преобладанием продуктивных явлений, что свидетельствует о переходе патологического процесса в хроническую форму.

**Ключевые слова:** перелом нижней челюсти, мышечно-суставная дисфункция, иммуноморфология жевательных мышц.

Мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) — достаточно распространенное заболевание, которым страдает от 20 до 85 % лиц разного возраста и пола [1, 2]. Структурно-функциональные изменения жевательных мышц в зависимости от срока и клинических особенностей перелома нижней челюсти — одна из наименее исследованных областей этого заболевания. В литературе роль иммунной системы в возникновении мышечно-функциональных нарушений при переломах нижней челюсти не отражена.

Целью исследования было выявление особенностей местной иммунной реакции при возникновении посттравматических мышечно-суставных дисфункций у животных и человека при двухсторонних переломах нижней челюсти.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 15 половозрелых кроликах породы шиншилла (5 самок и 10 самцов) в возрасте 1 год, массой от 2,7 до 3,1 кг. Животных распределили на три группы по 5 шт. [(34±13) %] в каждой в зависимости от срока после травмы: на 7, 14 и 21-е сутки.

Слизистую оболочку и зубы кроликов обрабатывали раствором фурацилина. Применяли внутримышечный наркоз из расчета 0,18 мг Кетонеста на 1 кг массы тела. Стерильным долотом в условиях дозированной стандартной нагрузки наносили удар по нижней челюсти, в результате чего происходил ее перелом, сопровождающийся повреждением

слизистой оболочки. При переломах в пределах зубного ряда отломки фиксировали связыванием фрагментов за шейки зубов металлической лигатурой, при переломах за пределами зубного ряда фиксацию отломков не проводили. В посттравматический период животным давали измельченный корм. Все кролики хорошо переносили манипуляции, жизненно важные функции их не нарушались. Масса особей, выводимых из эксперимента через 1 неделю, уменьшалась на 70–100 г; выводимых через 3 недели — практически возвращалась к первоначальной.

Животных выводили из эксперимента, вводя воздух в ушную вену, что соответствовало правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях» [3].

Забирали участки собственно жевательных, внутренних и наружных крыловидных мышц слева и справа.

Основные нарушения мышечного волокна при переломах нижней челюсти разной локализации изучали на 7, 14 и 21-е сутки после травмы у 16 больных в возрасте от 25 до 42 лет (мужчины, не страдавшие предшествующими нарушениями в ВНЧС) с двухсторонними переломами нижней челюсти. Количество больных на 7-е сутки составляло 6 человек, или (38±12) %; на 14-е и 21-е сутки — по 5, или (31±12) %.

Участки мышечной ткани *m. masseter*, *m. pterygoideus lateralis*, *m. pterygoideus me-*

dialis размером 2 x 2 мм брали для исследования во время хирургической фиксации отломков металлической проволокой.

Для световой микроскопии жевательные мышцы человека и животных фиксировались в 10% -ном нейтральном водном растворе формалина, проводились через растворы спирта возрастающей концентрации. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон и железным гематоксилином по Гейденгайну [4].

Иммуноморфологическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brozman [5]. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ с использованием светофильтров.

**Результаты.** Клиническое течение перелома нижней челюсти у животных было разным: у одних наблюдался выраженный отек мягких тканей, смещение отломков, а у других посттравматическое течение было гладким. Эти обстоятельства дали основание разделить животных на две подгруппы.

На 7-е–14-е сутки в подгруппе у животных (3 особи), травма которых сопровождалась выраженным отеком мягких тканей, с двух сторон в исследуемых участках жевательных мышц обнаруживался очагово распространенный тип контрактурных изменений мышечных волокон. Преобладали контрактурные изменения I стадии, реже — II стадии. В волокнах отмечалось чередование контрактурных изменений с миоцитоллизом. Вокруг отдельных фрагментов миоцитоллиза волокон была усилена клеточная реакция эндомизия. Встречались одиночные фрагменты мышечных волокон с миоцитоллизом II стадии, с явлениями зернистого и глыбчатого распада миофибрилл, с начинающимся разрушением сарколеммы. Отмечалось перерастяжение сухожилий жевательных мышц, появление в них очагов пикрино-, базофилии и метахромазии при окраске толуидиновым синим, что свидетельствовало об их очаговом набухании с накоплением кислых гликозаминогликанов, а также усилении клеточной реакции эндомизия в области мышечно-сухожильных сегментов. Строма эндо- и перимизия умеренно отечна: артериальные сосуды в состоянии неравномерно выраженного спазма, вены полнокровны, капиллярное русло спазмировано. В отдельных нервных стволиках наблюдался отек эндо- и периневрия.

Во второй подгруппе этой группы (7 особей) микроскопические изменения в жевательных мышцах значительно отличались от таковых в первой подгруппе. Обнаруживался очагово распространенный тип контрактурных изменений I и II стадии в мышечных во-

локнах. Сарколемма преимущественно сохранялась, ядра были набухшие или пикнотичные. Среди волокон с контрактурными изменениями встречались единичные мышечные волокна с очаговым миоцитоллизом I стадии. Эндо- и перимизий разволокнен, отечен, местами с явлениями мукоидного набухания, основное вещество соединительной ткани давало очаговую метахромазию с толуидиновым синим. В строме разбросаны многочисленные клеточные скопления из лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов, фиброцитов, эозино- и нейтрофильных лейкоцитов, плазматических и тучных клеток. Среди указанной клеточной инфильтрации преобладали зрелые T- (CD3) и B- (CD22) лимфоциты. T-клеточная популяция была представлена преимущественно CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-супрессоры). Выявлялись также лейкоциты с CD18 антигеном. Мышечные волокна преимущественно разобцены прослойками соединительной ткани различной толщины.

Иммуноморфологическим исследованием, проведенным с помощью моноклональных антител к различным типам коллагенов, выявлено наличие среди интерстициальных коллагенов I и III типа, с преобладанием I типа (в виде непрерывистого свечения неравномерной толщины, умеренного по силе). В различных участках, но больше вблизи сухожилий, отмечалась очагово распространенная фрагментация волокон с наличием на концах обломков лимфоцитов (CD4, CD8 и CD22) и макрофагов, а также с выраженной клеточной реакцией в эндо- и перимизии. В месте прикрепления жевательной мышцы к кости обнаруживались обширные поля нежно-волоконистой соединительной ткани, представленной преимущественно коллагеном I типа в виде нежного, умеренного по интенсивности и часто прерывистого свечения (рис. 1). Выявлялся коллаген III типа в виде прерывистого, умеренного по интен-



Рис. 1. Распад коллагена I типа на отдельные фрагменты. Непрямой метод Кунса с моноклональными антителами к коллагену I типа, x 200

сивности свечения. В этих участках соединительной ткани были замурованы фрагменты мышечных волокон с явлениями некролиза. В области мышечно-сухожильных сегментов контрактурные повреждения мышечных волокон и фрагментация последних более выражены, чем в толще мышцы. Фрагменты погибших мышц замещались волокнистой соединительной тканью с лимфоидно-гистиоцитарной и макрофагальной инфильтрацией. При этом в соединительной ткани заметно преобладал коллаген III типа в виде нежных непрерывных умеренно светящихся структур. Среди клеток инфильтрата преобладали CD22 (В-лимфоциты) и CD4 (Т-хелперы), рис. 2. В эпимизиальной строме отмечено полнокровие сосудов и очаговые периваскулярные инфильтраты лимфоидно-гистиоцитарного типа с примесью плазматических клеток. Иммуноморфологически выявлялись CD22, среди них преобладали клетки с IgG, реже встречались клетки с IgM и IgA. Среди Т-лимфоцитов было больше CD4, тогда как CD8 определялись в единичных экземплярах.



Рис. 2. CD4 (хелперы) в клеточном инфильтрате. Непрямой метод Кунса с моноклональными антителами ИКО-86, х 400

На 21-е сутки после травмы микроскопическое исследование левой и правой жевательных мышц 5 животных выявило очагово распространенные контрактурные повреждения преимущественно I, редко II стадии. Среди таких повреждений встречались мышечные волокна (одиночные или располагающиеся группами по 1–3) с явлениями миоцитоллиза I стадии. Нередко контрактурные изменения в волокнах чередовались с сегментарным миоцитоллизом. Встречались мелкие очаги фрагментации мышечных волокон, преимущественно в области мышечно-сухожильных сегментов. Вокруг них была усилена клеточная реакция с наличием отдельных лимфоцитов, фибробластов гистиоцитов и миосателлитов. Среди лимфоцитов преобладали зрелые CD22 (В-лимфоциты) и CD4 (Т-хелперы). Обращало на себя внимание некоторое увели-

чение CD8-клеточной популяции по сравнению с описанными группами наблюдений при острой травме и через 1–2 недели после нее. В толще мышечного пласта выявлялся неравномерно выраженный отек эндо- и перимизия с разрыхлением стромы, накоплением в ней кислых гликозаминогликанов и необильной клеточной реакцией. Отмечалось очаговое яркое свечение коллагена III типа, тогда как коллаген I типа наблюдался значительно реже. Кое-где встречались свежие мелкоочаговые кровоизлияния. В сухожильных сегментах обнаруживалась повышенная извилистость волокон, явления мукоидного набухания и фибринозных изменений. Особенностью одного наблюдения явилось наличие в левой жевательной мышце крупноочагового некроза мышечных волокон с явлениями миомалации. Участок некроза был окружен зоной перифокального отека стромы со спазмированными артериями в последней и необильной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией (CD22, CD4, CD8 и CD18). В прилежащих участках препарата обнаруживались крупные поля грануляционной и волокнистой соединительной ткани с обильной клеточной инфильтрацией лейкоцитами, лимфоцитами, фибробластами, фиброцитами, плазматическими и тучными клетками (CD22, CD4, CD8 и CD18, клетки с IgG, редко с IgA и IgM). Обращало на себя внимание преобладание в грануляционной ткани коллагена III типа и значительное уменьшение коллагена I типа. Видимо, по этой причине грануляционная ткань на протяжении продолжительного срока остается на стадии рыхлой соединительной ткани с преобладанием в ней нестойкого коллагена III типа, что, по мнению авторов [6], может проявляться нарушением образования эластических волокон.

Микроскопическая картина при исследовании участков жевательных мышц у больных с двухсторонними переломами нижней челюсти на 7-е и 14-е сутки после травмы была сходной. В эндо- и перимизии была выявлена крупноочаговая геморрагическая инфильтрация с разобщением межмышечных пучков, отеком межмышечной стромы. В периваскулярной соединительной ткани (в перимизии) обнаруживались крупноочаговые лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты с примесью лейкоцитов. В сохранившихся мышечных волокнах наблюдался очагово распространенный тип контрактурных изменений I стадии и одиночные фрагменты или группы волокон в состоянии миоцитоллиза I стадии. В единичных мышечных волокнах у мышечно-сухожильных сегментов обнаруживались фрагменты с явлениями плазматического пропитывания, что соответствовало контрактурным

ии по сравне-  
блюдений при  
и после нее. В  
ялся неравно-  
и перимизия с  
лением в ней  
и необильной  
пось очаговое  
па, тогда как  
ачительно ре-  
е мелкоочаго-  
ьных сегмен-  
ная извили-  
дного набуха-  
Особенностью  
личие в левой  
огового некро-  
ями миомаля-  
жен зоной пе-  
спазмирован-  
и необильной  
инфильтрацией  
лежащих уча-  
лись крупные  
истой соедини-  
чной инфильт-  
татами, фибро-  
цитами и туч-  
CD8 и CD18,  
и. Обращало на  
на грануляцион-  
значительное  
и. Видимо, по  
ткань на про-  
ка остается на  
й ткани с пре-  
длагена III ти-  
может прояв-  
ия эластиче-

а при исследо-  
мышц у боль-  
мами нижней  
е травмы была  
ыла выявлена  
ая инфильтра-  
чных пучков,  
и. В периваску-  
(в перимизии)  
ле лимфоидно-  
ы с примесью  
я мышечных  
аспространен-  
лений I стадии  
уппы волокон  
тадии. В еди-  
мышечно-су-  
ивались фраг-  
еского пропи-  
нтрактурным

изменениям II стадии. Сарколеммы и ядра мышечных волокон преимущественно сохранили свою структуру. Такие изменения контрактурного типа и миоцитолита были обра-тимыми.

При сроках травмы 21 день, сопровождавшихся нарушением прикуса и без какого-либо лечения, микроскопическая картина была иной. В собственно жевательной мышце обнаруживались крупные поля соединительной ткани с распространенной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией, образовавшейся на месте погибших мышечных волокон. Мелкие фрагменты волокон были «замурованы» в таких соединительнотканых полях. В эндо- и перимизии отмечено избыточное развитие грубоволокнистой соединительной ткани с явлениями гиалиноза волокнистых структур и стенок кровеносных сосудов. В сохранившихся мышечных волокнах наблюдались контрактурные изменения, преимущественно I стадии. Кое-где вокруг фрагментов мышечных волокон обнаруживались скопления лимфоцитов и макрофагов, резорбирующих указанные фрагменты волокон (иммунный цитолит мышечных волокон лимфоцитами-киллерами). У мышечно-сухожильных сегментов встречались отдельные мышечные волокна с явлениями миоцитолита I стадии, с усиленной клеточной реакцией эндомизия и периваскулярными лимфоидно-гистиоцитарными инфильтратами.

Таким образом, можно проследить закономерность, зависящую, видимо, от сроков травмы. На первой неделе в соединительной ткани преобладает коллаген I типа, тогда как коллаген III типа отмечается в небольших зонах грануляционной ткани. При этом частично наблюдается фрагментация коллагена I типа, расплавление структуры. На третьей неделе заметно преобладание коллагена III типа, что, возможно, связано с усилением реиннервации интерстициальной ткани, с одной стороны, и замедлением созревания грануляционной

ткани, с другой. Замедление созревания грануляционной ткани, медиаторы которой регулируют коллагенообразование, в свою очередь, обусловлено выраженной клеточной инфильтрацией.

Со стороны местных иммунных реакций отмечается напряжение как гуморального, так и клеточного звеньев иммуногенеза (причем среди плазмобластов заметно преобладание клеток с IgG (довольно часто они встречались с IgM, реже с IgA), а среди Т-лимфоцитов — CD4 (Т-хелперы) и CD3 (зрелых Т-лимфоцитов) в клеточных инфильтратах объясняется активацией киллерной функции в ответ на повреждение мышечных волокон. Последнее подтверждалось выявлением внедрения лимфоцитов внутрь мышечных клеток жевательных мышц с явлением разрушения сарколеммы. Это, как известно, является характерным морфологическим признаком иммунного цитолита мышечного волокна наряду с признаками мукоидного и фибриноидного набухания и отека — проявлением реакции гемагглютинации немедленного типа. Авторы [7] путем исследования крыс пришли к выводу, что миоцитолит может быть ответной реакцией организма на снижение нагрузки на определенные группы мышц.

На третьей неделе преобладали явления пролиферации. Следует отметить, что наблюдалось некоторое усиление супрессорной активности и уменьшение напряжения гуморальных реакций.

Описанные посттравматические изменения в жевательных мышцах свидетельствуют о том, что при двухсторонних переломах нижней челюсти происходит изменение мышечно-суставных взаимоотношений. С возрастанием сроков травмы в мышечной ткани наблюдается воспалительная реакция с преобладанием продуктивных явлений, что свидетельствует о переходе патологического процесса в хроническую форму.

#### Список литературы

1. Егоров П.М., Карапетян И.С. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 1986. 126 с.
2. Pullinger A.G., Seligman D.A. Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. Oral. Surg. 1991; 71, 5: 529–534.
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg. 18.03.1986; 123. 52 p.
4. Brozman M. Immunofluorescence vysetrovanie formol-parafinoveho materialu. Čs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.
5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
6. Пауков В.С., Мусалтов Х.А., Салтыков Б.Б. и др. Иммунологическая характеристика пролежней. Архив пат. 1997; 6: 40–44.
7. Поздняков О.М., Бабакова Л.Л., Демарин М.С. и др. Изменение ультраструктуры поперечно-полосатых мышц и нервно-мышечных синапсов крыс под влиянием 13-суточного космического полета. Космич. биол. и авиакосмич. медицина. М.: Медицина, 1990; 5: 38–42.



**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ІМУНОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗАХ ТВАРИН І ЛЮДИНИ ПРИ ДВОБІЧНИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**

*V.I. Bagautdinova, M.G. Skikevich*

Проведено морфологічні та імуноморфологічні дослідження жувальних м'язів у 15 кроликів породи шиншила і 16 чоловік через 1, 2, 3 тижні після двобічних переломів нижньої щелепи. Виявлені порушення у жувальних м'язах у людей і тварин були схожими, особливо вираженими біля м'язово-сухожилкових сегментів і, видимо, зумовлені перерозподілом жувального навантаження і внутрішньосуглобових взаємовідношень у СНЩС при зміні первинного прикусу. Вираженість змін залежала від термінів травми. Із зростанням термінів у м'язовій тканині спостерігалася запальна реакція з переважанням продуктивних явищ, що свідчило про перехід патологічного процесу в хронічну форму.

**Ключові слова:** перелом нижньої щелепи, м'язово-суглобова дисфункція, імуноморфологія жувальних м'язів.

**COMPARATIVELY EVALUATION IMMUNOMORPHOLOGICAL CHANGES IN MASTICATOR MUSCLES RABBITS AND PATIENTS AFTER BILATERAL MANDIBULAR FRACTURES**

*V.I. Bagautdinova, M.G. Skikevich*

Morphological and immunomorphological studies on masticator muscles were performed in 16 patients and 15 rabbits of Chinchilla breed 1, 2, 3 weeks after bilateral mandibular fractures. The revealed disturbances in the masticator muscles were particularly expressed in the musculotendinous segments and caused by redistribution of masticator load and intra-articular relations in the TMJ after a change of the initial occlusion. Expression of changes was depending on terms of the trauma. With terms of the trauma was increasing the pathological process goes over to its chronic form.

**Key words:** fracture mandible, musculoarticular disturbance, immunomorphology of masticator muscles.

**ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ  
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ  
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ  
И ФТОРИДА НАТРИЯ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*А.Г. Костенко*

*Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава*

Приведены литературные данные о профилактике и коррекции патологических изменений в организме при действии ионизирующей радиации и отдельно при действии фторида натрия. Сделан вывод о необходимости научных исследований, касающихся профилактики при их комбинированном действии и их воплощения в жизнь.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, ионизирующая радиация, фторид натрия.

Известно, что устойчивость организма к радиации зависит от многих причин — характера лучей, дозы, радиочувствительности облученных тканей, исходного состояния и реактивности организма в момент облучения, характера питания и др. [1, 2]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость применения средств защиты и коррекции радиационных повреждений. Существуют и активно используются в практике средства защиты от радиации с учетом физических особенностей ионизирующих излучений и характеристик противолучевых материалов [3].

Корректирующими способами негативных биологических эффектов радиационного загрязнения могут быть малотоксичные высо-

коэффициентные препараты природного происхождения, которые способны улучшить клеточный метаболизм, усилить продукцию энергии, снизить концентрацию свободных радикалов, гидроокисей и перекиси [4, 5].

Распространение ионизирующих излучений в целом подчиняется закономерностям, общим для всех видов радиации. Существуют два принципа физической защиты от радиации — расстоянием и экранированием. Но самая совершенная защита не позволяет полностью решить проблему. Необходимы другие средства, в частности лекарственные.

Из данных литературы известно, что некоторые химические соединения обладают радиозащитными свойствами (цистеин, груп-

па азидов, нитрилов, цистамин) [6]. Были обнаружены радиозащитные эффекты серотонина, меланина, мексамина и многих других веществ (гистамина, адреналина, резерпина, окиси углерода) [7, 8]. Наиболее эффективными радиопротекторами оказались вещества, содержащие серу (аминотиолы и меркаптоалкиламины), а также индомелалкиламины, биогенные амины, не содержащие серы. Введение альфа-кетоглутарата натрия при длительном рентгеновском облучении в малых дозах нормализует показатели крови, ограничивает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантной защиты [9]. При тотальном рентгеновском облучении в суммарной дозе (2,58; 5,16; 7,74)·10<sup>-3</sup> Кл/кг в течение месяца и курсовом введении альфа-кетоглутарата натрия после облучения достигается существенный стимулирующий эффект относительно процессов окислительного фосфорилирования митохондрией печени.

В настоящее время известно большое количество разнообразных иммуноактивных препаратов (интерферон, тималин, тимоген, пролейкинферон), которые были использованы при лечении радиационных иммунодефицитов [11]. Введение убихинона-9, супрафена облученным животным вызывало радиозащитный эффект, увеличивая продолжительность их жизни [12]. При добавлении в диету углекислого кальция и фтористого натрия в питьевую воду из расчета 3,5 мг/л до момента облучения (7 Гр) в течение 60 дней у животных повышалась радиорезистентность при острой лучевой болезни [13].

Среди разнообразных соединений, обладающих некоторой противолучевой активностью, отмечены вещества природного происхождения, например, природные каротинсодержащие препараты [14]. К их числу относятся продукты нормального обмена веществ: витамины, нуклеиновые кислоты, растительные фенольные соединения, аминокислоты, углеводы, липиды и гликопротеины [15]. Довольно активным радиопротектором является меллитин-полипептид из пчелиного яда, вещества-адаптогены (экстракты женьшеня, китайского лимонника) [16].

Известно, что воздействие ионизирующего излучения на организм способствует инициации процессов липопереокисления и образованию свободных радикалов, повреждающих клеточные мембраны и ДНК. Недостаток антиоксидантов усиливает радиационное поражение [17]. Необходимо уменьшить влияние свободных радикалов других токсинов, нормализовать гематоиммунную сферу [18]. С этой целью целесообразно использовать средства коррекции процессов перекисного окисления

липидов в облучаемой биологической системе [19]. В определенной степени этим требованиям отвечает препарат «Микотон», обладающий антиоксидантным и иммуномодулирующими свойствами [18].

В настоящее время в клинику внедрен антиоксидантный комплекс витаминов, обладающий радиопротекторным эффектом [20]. К наиболее изученным в настоящее время антиоксидантам относятся, прежде всего, витамины Е и В<sub>12</sub>. Витамин Е дает положительный эффект при лучевом повреждении, атеросклерозе, ишемической болезни сердца [21]. К антиоксидантам относят и вещества, повышающие активность или содержание антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, при лучевых поражениях [22].

Автором [22] впервые обнаружено радиозащитное действие церулоплазмينا и показано, что он повышает резистентность организма к рентгеновскому облучению, увеличивая выживаемость крыс. Радиозащитное действие церулоплазмينا обусловлено, по-видимому, его антиоксидантными свойствами и способностью обезвреживать радиотоксины. Применение комплекса антиоксидантов во время действия радиации разной активности, включающее введение альфа-токоферола — ацетата аскорбиновой кислоты, а также унитиола за 48; 24 ч и 15 мин до начала сеанса облучения, снижало, но не нормализовало уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту организма [23]. Введение комплекса антиоксидантов (альфа-токоферола, аскорутин и каротина) в общепринятых дозах две недели каждого месяца в течение 6 мес до облучения обеспечивало повышение уровня активности системы антиоксидантной защиты и выживание экспериментальных животных на 80 % [24].

Радиозащитные вещества разнообразны, однако большинство из них обладают токсичностью, нестабильностью, кратковременным и слабым защитным действием, возможны побочные реакции. Причем при одной дозе препараты могут быть полезны, а при другой неэффективны или даже вредны. Поэтому проблема изыскания защитных средств против повреждающего действия ионизирующего излучения до сих пор остается одной из наиболее актуальных в медицине.

Для предотвращения фтористой интоксикации рекомендуются различные методы уменьшения доступа фтора в организм: обесфторирование питьевой воды, удаление фторпроизводства от жилья, усиление вентиляционной системы [25]. Рекомендуются полноценная диета, включающая витамины, соли кальция, фосфора [26]. Протекторную роль оказы-

вает диета, обогащенная незаменимыми аминокислотами и белками [27]. Поскольку увеличение белкового компонента в рационе сопровождается параллельной дачей АТФ, то у подопытных животных содержание белка в сыворотке крови значительно понижалось и мало отличалось от контроля [28]. При острых отравлениях используют внутривенное введение солей кальция, солевые диуретики [29]. Нормализующее действие оказывают адаптогены (дибазол, элеутерококк, инол) [30]. При лечении флюороза положительное действие оказывали витамины. Изолированное введение витамина Е ослабляло нарастание уровня перекисного окисления липидов при флюорозе [31]. Аскорбиновая кислота, принимаемая отдельно или в комплексе с другими витаминами, также оказывала лечебный эффект [30], в результате чего увеличивалась выживаемость экспериментальных животных, улучшалось функционирование надпочечников и гипофиза, увеличивалось содержание гликогена в печени и понижалась гиперлипидемия. Введение комплекса биоантиоксидантов: альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, кверцетина и дифенилсиландиола, улучшало показатели антиоксидантной защиты в условиях фтористой интоксикации [32]. Дополнительное введение антиоксидантов прямого и непрямого действия: альфа-токоферолацетата, аскорутина, каротина, на фоне унитиола усиливало все звенья антиоксидантной защиты и тем самым предупреждало гибель экспериментальных животных от фтористой интоксикации [33].

Эффективными протекторами оказывались соединения йода, железа, кальция, магния [34]. В последние годы в профилактике, лечении заболеваний и состояний, сопровождающихся гипоксией, все шире используется гипербарическая оксигенация. Она оказалась эффективной и при фтористой интоксикации, корригирующе действуя на метаболизм в печени, кишечнике, почках и сердце [35].

#### Список литературы

1. Лисовский И.В., Черняк С.И. Прогноз ближайших и отдаленных последствий ионизирующего излучения: Обзор литературы. Воен.-мед. журн. 1998; 2: 44-46.
2. Morgan K.S. The different of low-level radiation. Health. Phis. 1989; 56: 964-970.
3. Барабой В.А., Горчакова Н.О., Олійник С.А., Хмелєвський Ю.В. Корекція променевих уражень, спричинених низькоінтенсивним опроміненням за допомогою антиоксидантів. Укр. біохім. журн. 1994; 66, 6: 3-22.
4. Kenigsberg J.B., Mینenko V.E., Buglova E.E. Radiation effects on the population of Belarus after the Chernobyl accident and the prediction of stochastic effects. World Health Statistics Quarterly 1996; 49, 1: 58-61.
5. Ben-Amotz, Yatsiv S., Sela M. et al. Effect of natural beta-carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident. Radiation and Environmental Biophysics 1998; 37, 3: 187-193.
6. Мамаджанов Т.М. Спонтанная двигательная активность и физическая выносливость крыс при острой лучевой болезни, развивающейся на фоне применения радиопротекторов. Радиобиология 1990; 30, 4: 522-523.

Таким образом, протекторные средства при фтористой интоксикации направлены на торможение всасывания фторида в желудочно-кишечном тракте или на восстановление физиологических процессов, нарушенных фторидами.

В литературе не было обнаружено работ о применении комплекса антиоксидантов с целью профилактики и лечения фтористой интоксикации и лучевого поражения. Поэтому на кафедре патологической физиологии Украинской медицинской стоматологической академии началась работа в этом направлении.

Особенно важна разработка способов профилактики и коррекции метаболических расстройств при сочетанном воздействии нескольких патогенных факторов. Примером такого сочетания может быть комбинация действия ионизирующего излучения разной интенсивности с фтористой интоксикацией.

В то же время потребность в таких исследованиях вытекает, с одной стороны, из того, что избыточные поступления фтора в организм наблюдаются среди значительного контингента населения и потому важно изучить влияние фтора на реактивность организма, в частности, на его резистентность к действию ионизирующего излучения, а с другой — из-за широкого круга патологических процессов, в патогенезе которых важную роль играет состояние процессов перекисного окисления липидов и активность систем антиоксидантной защиты [36]. В связи с этим, а также со все более широким применением биоантиоксидантов в комплексной терапии различных заболеваний и патологических состояний очевидным является актуальность изучения эффективности применения комплекса антиоксидантов с целью профилактики и лечения радиационных повреждений, повышения резистентности организма, находящегося в условиях повышенного поступления фтора в организм.

7. Кострова Л.Н., Плотникова С.И., Лукашевич И.В. Разработка методологии применения меланина для снижения генетических последствий облучения у мышей. Тез. докл. радиобиол. съезда. Киев-Пушино, 1993; Т. 2., 509-510.
8. Суворов Н.Н., Шашков В.С. Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1975. 224 с.
9. Горинь О.В., Кургалюк Н.М. Вплив альфа-кетоглутарату натрію на показник периферичної крові перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту опромінених щурів. Фізіол. журн. 2000; 46, 3: 57-66.
10. Кургалюк Н.М., Горинь О.В. Стан мітохондріального дихання та окислювального фосфорилування у печінці білих щурів за умов рентгенівського опромінення та введення альфа-кетоглутарату натрію. Фізіол. журн. 2000; 46, 5: 63-70.
11. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 228 с.
12. Мацьковяк Ю., Сераковски С., Василевски К. Радиозащитное действие супрафена. Фармакол. и токсикол. 1990; 53, 1: 66-67.
13. Храмченкова С.П., Книжков В.А., Rogozkin В.Д. О профилактической эффективности фторкальциевой диеты при острой лучевой болезни у крыс. Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972: 122-123.
14. Виленчик М.М., Гикошвили Т.И., Кузин А.И. Радиозащитное действие природных каротинсодержащих препаратов: исследование каротинола на белых крысах. Радиобиология 1988; 28, 6: 542-544.
15. Саламатин В.В., Лютов А.Г., Корытный В.С. и др. Лечебное действие и основные метаболические эффекты А1-кислого гликопротеина при острых лучевых поражениях. Мед. радиол. и радиац. безопасность 1997; 42, 1: 24-28.
16. Барабой В.А. Популярная радиобиология. К.: Наук. думка, 1988. 185 с.
17. Хансон К.П., Комар В.Е. Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат, 1985. 150 с.
18. Горовой Л.Ф., Сенюк О.Ф., Трутнева И.А. Радиопротекторные свойства нового препарата микотона. Мед. радиология и радиац. безопасность 1999; 44, 4: 47-52.
19. Чертков К.С., Глушков В.А. Сбитиева М.Ф. и др. Экспериментальные подходы к выявлению защитных свойств препаратов при воздействии ионизирующего излучения в малых и сублетальных дозах. Радиобиология 1992; 32, 5: 706-711.
20. Tuhin L., Olsson M.I. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the important of sun exposure. Acta dermatovenerol. 1997; 77, 6: 460-462.
21. Сейфула Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. Фармакол. и токсикол. 1990; 6: 3-10.
22. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения: обзор. Вопросы мед. химии 1986; 32, 5: 7-11.
23. Олійник С.А. Стан і корекція процесів перекисного окислення ліпідів та активності систем антиоксидантного захисту організму при впливі радіації різної інтенсивності: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. К., 1995. 23 с.
24. Патент 10765А. Україна. Костенко А.Г., Цебржинський О.І., Бобирьов В.М. Спосіб профілактики дії іонізуючого опромінення. Опубл. 25.12.96. Бюл. № 4. с. 3.
25. Богданов Н.А., Гембицкий Е.В. Производственный флюороз. Л.: Медицина, 1975. 96 с.
26. Книжков В.А. Кальций и фтор. Радиационно-гигиенические аспекты. М.: Атомиздат, 1976. 200 с.
27. Окунь В.Н., Смоляр В.И., Лаврушенко Л.Ф. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации. К.: Здоров'я, 1987: 149.
28. Бакалян П.А. Применение АТФ и полноценных белков в качестве защитного фактора при экспериментальном флюорозе. Биол. журн. Армении 1971; 24, 9: 76-81.
29. Габович Р.Д., Обруцкий Р.Д. Фтор в стоматологии и гигиене. Казань, 1969. 509 с.
30. Бузлама В.С. Гомеостатические механизмы неспецифической профилактики химической патологии. Всесоюз. учредит. конф. по токсикологии. М., 25-27 ноября 1980 г. М., 1980: 17-19.
31. Антонян О.А. Процесс перекисного окисления липидов при флюорозе и защитная роль пищевых факторов. Журн. эксперим. и клин. медицины 1980; 20, 4: 381-388.
32. Цебржинский О.И. Влияние биоантиоксидантов на течение экспериментального флюороза. Фармакология: состояние и перспективы развития: Тез. VI съезда фармакологов Украинской ССР. Харьков, 1990: 329-330.
33. Патент 10766А. Україна. Костенко А.Г., Цебржинський О.І., Бобирьов В.М. Спосіб лікування та профілактики фтористої інтоксикації. Опубл. 25.12.96. Бюл. № 4. с. 3.
34. Elasaïr B., Merad R., Denine R., Reggabi M. et al. Boron as a preventive antidote in acute and subacute fluoride intoxication in rabbits: its action on fluoride and calcium-phosphorus metabolism. Fluoride 1980; 13, 3: 129-138.
35. Костенко А.Г., Міщенко А.В. Зміна активності антиоксидантного захисту і процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишечника і печінці при фтористій інтоксикації та радіації. Одеськ. мед. журн. 2000; 6: 13-15.
36. Кузнецов Г.П., Танских Н.И. Роль некоторых антиоксидантов в комплексной радиотерапии крыс. Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии. М., 1981: 33-34.

**ПРОФИЛАКТИКА І КОРЕКЦІЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ І ФТОРИДУ НАТРІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*А.Г. Костенко*

Наведено літературні дані про профілактику та корекцію патологічних змін в організмі при дії іонізуючої радіації і окремо при дії фториду натрію. Зроблено висновок про необхідність наукових досліджень щодо профілактики за їхньої комбінованої дії та втілення їх у життя.

**Ключові слова:** антиоксиданти, іонізуюча радіація, фторид натрію.

**PROPHYLACTIC MEASURES AND CORRECTION OF PATHOLOGIC ALTERATIONS IN TIME OF INFLUENCE OF RADIATION AND SODIUM FLUORIDE ON ORGANISM (REVIEW OF LITERATURE)**

*A.G. Kostenko*

The data about prophylactic measures and correction of pathologic alterations in organism during action of radiation and Sodium fluoride are considered. The conclusion is made about of necessity of prophylactic measures after combined action of radiation.

**Key words:** antioxidants, ionizing radiation, Sodium fluoride.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Л.Т. Киричек, Б.Г. Череватов, Т.В. Горбач,  
А.О. Сырвая, Нирупам Гупта*

*Харьковский государственный медицинский университет*

В условиях эксперимента каптоприл на модели острого эмоционального стресса у крыс проявляет антистрессовое действие в виде ослабления показателей ПОЛ и поддержания высокой активности антиоксидантных ферментов. У больных стабильной стенокардией напряжения капотен уменьшает частоту, продолжительность и интенсивность приступов стенокардии и количество принимавшихся при этом таблеток нитроглицерина. Это сопровождается нормализацией ЧСС, уровня АД, сегмента S-T на ЭКГ, повышением толерантности больных к физической нагрузке, улучшением эхокардиографических показателей работы сердца и общей гемодинамики. Более выражено лечебный эффект капотена проявляется в сочетании с нитратами пролонгированного действия.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, капотен, эмоциональный стресс, ишемическая болезнь сердца.

В последние годы внимание ученых разных стран привлекает достаточно эффективная группа лекарственных средств — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Сейчас уже достоверно показана эффективность их применения у больных хронической сердечно-сосудистой недостаточностью [1, 2] и артериальной гипертензией различного генеза [3, 4]. Теоретически оправдано применение ИАПФ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) для купирования и предупреждения приступов стенокардии, так как, по данным разных авторов, под их влиянием уменьшается потребление миокардом кислорода, пред- и постнагрузка без сопутствующей рефлекторной тахикардии и масса гипертрофированного миокарда у раз-

личных групп больных [5, 6]. Это способствует разгрузке сердца без его стимуляции и создает условия для наиболее благоприятного его функционирования. Показано также, что препараты этой группы улучшают диастолическую функцию левого желудочка, не ухудшая его систолу, что также способствует улучшению коронарного кровообращения [1, 6]. В эксперименте на собаках и у больных с инфарктом миокарда отмечена эффективность данных препаратов по ограничению зоны некроза и более быстрому восстановлению «оглушенного» миокарда [7, 8].

Известно также, что ИАПФ снижают тонус симпатoadренальной нервной системы, благотворно влияют на эмоционально-психические функции, повышают выносливость че-

ловека к физическим нагрузкам и улучшают «качество жизни» больных [9–11], что характеризует их антистрессовые свойства, патогенетически оправданные при ИБС, при которой у больных всегда имеет место отрицательное эмоционально-стрессовое напряжение.

Учитывая теоретические предпосылки, свидетельствующие о возможном антиишемическом воздействии ИАПФ, и отсутствие единой точки зрения на эффективность этих препаратов у больных ИБС, мы изучили их влияние на показатели стресса (в эксперименте) и функциональное состояние миокарда, центральную гемодинамику и коронарное кровообращение у больных стабильной стенокардией.

**Материал и методы.** С целью изучения антистрессового (в эксперименте) и антиангинального (у больных) эффекта ИАПФ применен каптоприл (капотен). Опыты выполнены на 24 белых половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой 180–220 г. Эмоциональный стресс (ЭС) моделировали путем создания конфликта афферентных раздражений [12] по 4 и 2 часа в течение двух дней. О выраженности ЭС судили по состоянию процессов ПОЛ, в частности по уровню малонового диальдегида (МДА) [13] и диеновых конъюгат (ДК) [14] в сыворотке крови и коре головного мозга, и антиоксидантной системы по активности супероксиддисмутазы (СОД) [15] и каталазы [16] в тех же субстратах. Каптоприл вводили однократно за 2 часа до окончания ЭС в дозе 5 мг/кг внутривенно. Эффект каптоприла оценивали сравнительно с контролем, где животные получали в аналогичных условиях опытов дистиллированную воду (растворитель).

Клинические наблюдения проведены на 43 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса, которые получали капотен по 75 мг в сутки, из них у 24 чел. (I группа) проводили монотерапию капотеном, а у 19 чел. (II группа) капотен сочетали с нитратами пролонгированного действия (НПД). В качестве группы сравнения обследовано 22 больных (III группа) со сходной клинической картиной, которым была применена обычная терапия (нитраты, антагонисты кальция).

Обследование больных во всех группах проводилось до и после трехнедельного лечения. Больным разрешалось пользоваться таблетками нитроглицерина для купирования приступов стенокардии со строгим учетом их количества. Из исследования были исключены больные с выраженными стадиями хронической сердечно-сосудистой недостаточности (выше II-а стадии) и стойкими высокими цифрами АД.

Наряду с общеклиническим обследованием (число и интенсивность приступов стено-

кардии и количество таблеток нитроглицерина, необходимых для их купирования, уровень АД, ЧСС), проводилось изучение толерантности больных к физической нагрузке на велоэргометре (общий объем выполненной работы, пороговая нагрузка, «двойное произведение»). Оценивали одновременно изменения сегмента S-T на ЭКГ под влиянием физической нагрузки, а также показатели центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии: конечные диастолический и систолический объемы, ударный выброс, фракцию выброса, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка, общее периферическое сосудистое сопротивление.

**Результаты и их обсуждение.** При экспериментальном ЭС повышается содержание определяемых метаболитов в сыворотке крови и в ЦНС, то есть проявляется типичная стресс-сенсibiliзирующая реакция в виде активации процессов ПОЛ и антиоксидантной системы (табл. 1). В этих условиях каптоприл оказывает стресс-протекторное действие, снижая уровень МДА и ДК, особенно отчетливо в коре головного мозга, и сохраняя высокую (на уровне ЭС) активность антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы).

В клинике под влиянием проведенного лечения улучшение общего состояния отмечено во всех группах обследованных. Уменьшились частота, продолжительность и интенсивность приступов стенокардии, больные реже и в меньшем количестве принимали нитроглицерин для их купирования. Положительная динамика этих показателей была более выраженной во II группе больных, где капотен сочетался с НПД. В остальных группах улучшение клинической картины наблюдалось в одинаковой степени.

Данные табл. 2 показывают, что при применении капотена отмечается тенденция к уменьшению ЧСС, в то время как у больных, принимавших НПД, в том числе и в сочетании с ИАПФ, ЧСС увеличивалась. Уменьшение ЧСС и удлинение диастолы способствуют улучшению коронарной перфузии при снижении энергозатрат на сокращение сердца.

Уровень АД как систолического, так и диастолического снижается во всех группах больных, но более выражен этот эффект у больных I группы, принимавших капотен, что также способствует уменьшению перегрузки миокарда и улучшению его кровоснабжения.

Изменение велоэргометрических показателей (табл. 3) свидетельствует об увеличении толерантности больных к физической нагрузке. Увеличение общего объема выполненной работы и тенденция к повышению пороговой нагрузки особенно показательны у больных, получавших комбинированную терапию (II груп-

Таблица 1. Влияние каптоприла на процессы ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс ( $n=6$ ) в условиях эмоционального стресса (ЭС) ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	ЭС	ЭС+каптоприл
<b>МДА</b>			
сыворотка, ммоль/л	3,28±0,51	6,76±0,75*	5,45±0,30*
кора гол. м., мкг/г	0,061±0,01	0,426±0,090*	0,037±0,010* **
<b>ДК</b>			
сыворотка, ммоль/л	39,3±2,7	77,6±4,7*	54,7±3,8**
кора гол. м., мкг/г	19,9±0,02	59,1±3,1*	20,5±2,1**
<b>СОД</b>			
сыворотка, ЕА	126,8±4,3	174,1±10,0*	122,8±6,7**
кора гол. м., ЕА/г	35,5±2,7	43,5±4,3	50,5±5,0*
<b>Каталаза</b>			
сыворотка, ммоль/л	10,09±0,3	18,22±0,6*	19,5±0,6*
кора гол. м., ммоль/г	1,05±0,03	4,63±0,09*	3,21±0,05* **

\* Разница, статистически достоверная с контролем.

\*\* Разница, статистически достоверная с ЭС.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных стабильной стенокардией напряжения в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа больных		
	I	II	III
<b>ЧСС, уд/мин</b>			
до лечения	78,4±4,2	74,2±5,2	72,1±4,8
после лечения	73,6±3,8	78,1±6,4	74,2±6,3
<b>АД сист., мм рт. ст.</b>			
до лечения	148,4±9,4	137,6±11,8	132,4±11,4
после лечения	134,4±8,4	128,8±10,6	128,2±10,5
<b>АД диаст., мм рт. ст.</b>			
до лечения	89,2±3,6	84,2±7,4	76,4±7,8
после лечения	74,6±3,4*	76,2±7,4	74,3±6,4

Примечание. Здесь и в последующих таблицах \* — разница, статистически достоверная между показателями до и после лечения

па). После лечения при велоэргометрической нагрузке отмечено также уменьшение степени снижения S-T на ЭКГ и изменение величины «двойного произведения», что свидетельствует о тенденции к уменьшению несоответствия между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью в кислороде.

Из эхокардиографических показателей, которые характеризовались однотипной положительной динамикой во всех группах больных, статистически достоверно у больных I группы увеличилась скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка [(1,12±0,06) с<sup>-1</sup> после лечения при (0,93±0,02) с<sup>-1</sup> до лечения] и снизилось общее

периферическое сосудистое сопротивление [(1584,0±28,9) дин/с/см<sup>-5</sup> после лечения при (1801,0±37,7) дин/с/см<sup>-5</sup> до лечения], что свидетельствует о более выраженном, даже при монотерапии, влиянии ИАПФ на гемодинамику, хотя фракция выброса имела более четкую тенденцию к увеличению в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными литературы о значительном улучшении состояния больных ИБС, леченных ИАПФ [17, 18], и обоснованности включения этих препаратов в комплексную терапию кардиологических больных [19] с учетом наличия у ИАПФ антистрессовой ак-

Таблица 3. Динамика велоэргометрических показателей у больных стабильной стенокардией напряжения в динамике лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Группа больных		
	I	II	III
Общий объем выполненной работы, кГм			
до лечения	2380,4±116,1	2356,6±115,4	2784,1±120,1
после лечения	2966,3±118,8*	3009,2±118,4*	3347,2±122,1*
Мощность пороговой нагрузки, Вт			
до лечения	79,4±3,6	78,1±4,6	76,7±9,4
после лечения	94,7±6,8	97,2±6,3	88,4±11,2
«Двойное произведение»			
до лечения	224,7±8,6	221,3±5,4	225,4±6,3
после лечения	211,4±7,4	207,1±4,8	204,1±5,2

тивности [9]. В то же время наличие работ о неэффективности ИАПФ у больных ИБС [20] свидетельствует о необходимости проведения в дальнейшем более углубленного и широкого исследования в этом направлении.

#### Выводы

1. Каптоприл (5 мг/кг однократно внутривенно) в условиях острого экспериментального эмоционального стресса проявляет стресс-протекторное действие, ослабляя процессы ПОЛ и сохраняя повышенную активность антиоксидантной системы.

2. Капотен (75 мг в сутки в течение 3 недель) оказывает благоприятное лечебное воздействие на больных стабильной стенокардией и может быть рекомендован как с целью монотерапии, так и особенно в сочетании с другими коронароактивными препаратами, эффективность которых повышается под влиянием ИАПФ.

3. Применение капотена у больных хронической ИБС особенно показано при сочетании ее с повышенным АД, при развитии хронической сердечной недостаточности и при стрессовом генезе указанной патологии.

#### Список литературы

1. Tjon A., Meenw L., Hess M., Greminger P. Comparison of enalapril and captopril in the treatment of chronic heart failure. *Z. Kardiol.* 1990; 79, 6: 429-435.
2. Weishammer S., Hetzel M., Hetzel J. Combination therapy with captopril and isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Europ. Heart J.* 1992; 13. Abstr. Suppl.: 171.
3. Кукес В.Г., Насыров Ш.Н., Волченко В.И. Фармакодинамика, фармакокинетика и клиническая эффективность каптоприла у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1990; 3: 26-32.
4. Townsend R.R., Holland O.B. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. *Arch. Int. Med.* 1990; 150, 6: 1175-1183.
5. Иевлева А.Я., Мусеев В.С., Ангия И.Д. Рамиприл при лечении гипертонической болезни. Фармакологическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек. *Тер. архив* 1993; 4: 52-58.
6. Godfrey E.J., Stewart J., Dargie H.J. Captopril inhibits oxydation of human low density lipoprotein cholesterol. *Europ. Heart J.* 1992; 13. Abstr. Suppl.: 27.
7. Ertl G., Gaudron P., Kochsiek K. Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition of cardiac function in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65, 14: 706-736.
8. Meneveau N., Mouchet T., Schiele F. ACE inhibitor in acute myocardial infarction in safe. *Europ. Heart J.* 1992; 13. Abstr. Suppl.: 449.
9. Метелица В.И., Дуда С.Г., Островская Т.П. и др. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни». Влияние антигипертензивных средств на качество жизни больных из различных популяций. *Тер. архив* 1996; 4, 68: 29-35.
10. Біловол О.М., Тверетидов О.Б. Клініко-гемодинамічні та біологічні ефекти сучасних гіпотензивних препаратів. *Вісник фармації* 1996; 3-4: 94-96.
11. Опольски Г. Ингибиторы конвертазы ангиотензина при лечении сердечной недостаточности. *Новости фармации и медицины* 1997; 1-2: 23-26.
12. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 134 с.
13. Федорова Г.К., Коршунова Г.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА методом флюориметрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25-28.



14. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. Определение содержания диеновых конъюгатов. Лаб. дело 1983; 3: 33-36.
15. Чевари С., Чоба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб. дело 1985; 11: 678-680.
16. Королюк И.В., Иванова Л.И., Майорова Т.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16-19.
17. Гудывок Я.С., Ткач О.В., Сердюк Н.Н., Вакалюк И.П. Противоишемическое действие капотена по данным клинико-экспериментального исследования. Акт. проблемы клин. фармакологии. Вінниця, 1993: 155-157.
18. Новикова Л.С., Арабидзе Г.Г. Перспективные направления в изучении лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях. Тер. архив 1990; 1: 118-123.
19. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Слестникова И.Д. Способность каптоприла усиливать антиангинальное действие изосорбита динитрата у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 1991; 10: 9-12.
20. Марцевич С.Ю., Слестникова И.Д., Метелица В.И. Оказывает ли каптоприл антиангинальное действие у больных со стабильной стенокардией напряжения? Кардиология 1991; 2: 12-15.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ І КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

*Л.Т. Киричок, Б.Г. Череватов, Т.В. Горбач, Г.О. Сирова, Нірупам Гупта*

В умовах експерименту каптоприл на моделі гострого емоційного стресу у щурів виявляє анти-стресову дію як послаблення показників ПОЛ і піддержання високої активності антиоксидантних ферментів. У хворих на стабільну стенокардію напруження капотен зменшує частоту, тривалість і інтенсивність приступів стенокардії та кількість таблеток нітрогліцерину, що вживався. Це супроводжується нормалізацією ЧСС, рівня АТ, сегмента S-T на ЕКГ, підвищенням толерантності хворих до фізичного навантаження, поліпшенням ехокардіографічних показників роботи серця і загальної гемодинаміки. Більш виразливо лікувальний ефект капотену виявляється в сполученні з нітратами пролонгованої дії.

**Ключові слова:** інгібітори ангиотензинперетворюючого ферменту, каптоприл, капотен, емоційний стрес, ішемічна хвороба серця.

**EXPERIMENTAL BASIS AND CLINICAL INVESTIGATION OF POSSIBILITY TO USE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CRONIC ISCHEMIGUE HEART DISEASE**

*L.T. Kirichek, B.G. Cherevatov, T.V. Gorbach, A.O. Sirovaya, Nirupam Gupta*

Captopril (Capoten) displays antistressor effects expressed in lipid peroxidation (LP) index diminishing and antioxidant enzyme activity maintance at the experiments with the rat emotional stress pattern to have been used. Administered to the patients with stable stenocardia the medicine reduces frequency, duration and intensity of stenocardia bouts and decreases the amount of nitroglycerol tablets taken for the disease. The phenomenon is accompanied by the normalization of heart — rate, arterial pressure, S-T segment the ECG, by the increase in tolerance of patients to the physical labour and by the improvement of electrocardiographic indexes of heart work and general hemodynamics. The curative effects of captopryl are displayed more distinctly in the combination with the prolonged action nitrates.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitors, Captopril, Capoten, emotion stress miocardial ischemia, treatment.

## ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОФАРМАКОКИНЕТИКИ <sup>14</sup>C-РИБОФЛАВИНА В ОРГАНИЗМЕ КРОЛИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЕГО ВВЕДЕНИЯ НА МОДЕЛИ ТЯЖЕЛОГО ЩЕЛОЧНОГО ОЖОГА ГЛАЗ

*Е.Г. Лобашова, Л.В. Кучеренко, В.Г. Зиньковский, О.В. Жук*

*Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова*

Изучено распределение <sup>14</sup>C-рибофлавина в крови и камерной влаге при щелочном ожоге глаз, разработаны модели, описывающие фармакокинетику исследуемого препарата. Предложена модификация двухчастевой модели, адаптированной к исследованию офтальмофармакокинетики. Показано, что внутриартериальное введение рибофлавина обеспечивает более высокий уровень исследуемого соединения в центральной (кровь) и одной из периферических (влага камеры глаза) камерах кинетических схем их распределения в организме. Отмечается увеличение только экстенсивных параметров моделей.

**Ключевые слова:** щелочной ожог глаза, <sup>14</sup>C-рибофлавин, фармакокинетическая схема распределения, внутривенное и внутриартериальное введение.

Повышение эффективности медикаментозного лечения ожоговой болезни глаз является важной задачей офтальмологии [1, 2]. Сложность консервативной терапии заключается в том, что далеко не все лекарственные средства проникают через гематоофтальмический барьер [3, 4]. Характер изменений барьерных механизмов глаза должен определять рациональный путь введения и дозировку каждого препарата при лечении травматических повреждений и другой патологии глаза.

Одним из путей повышения эффективности терапевтического лечения ожоговой болезни глаз является разработка рациональных способов введения лекарственных веществ с целью создания необходимых концентраций медикаментов в тканях глаза [5, 6].

Целью данного исследования явилось изучение фармакокинетики <sup>14</sup>C-рибофлавина у кроликов в остром периоде тяжелого щелочного ожога глаз при внутрисосудистом его введении.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на 12 кроликах породы шиншилла, обоих полов, массой 2 кг. Экспериментальные животные содержались на полноценном рационе при естественном световом цикле. У каждого животного один глаз сохраняли как контрольный, другой повреждали 10%-ным раствором NaOH. После стандартного щелочного ожога под тиопенталовым наркозом животным вводили <sup>14</sup>C-рибофлавин в объеме 0,1 мл (5 млн имп/мин) в сонную артерию (1-я группа животных) и в бедренную вену (2-я группа животных).

Содержание общего радиоактивного материала в крови и во влаге передней камеры

обожженного и контрольного глаза определяли методом сцинтилляционной жидкостной фотометрии на приборе TRI-CARB 2700 TR (CANBERA PACKARD) [7].

Камерную влагу отбирали на 10, 20, 30, 100 и 120-й мин от момента введения [8]. Отбор проб крови осуществляли из предварительно катетеризированной бедренной вены через каждые 10 мин с 10 до 120 мин опыта. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием критерия достоверности Стьюдента [9]. Доверительный интервал во всех опытах рассчитывали при уровне значимости не выше  $p=0,05$ .

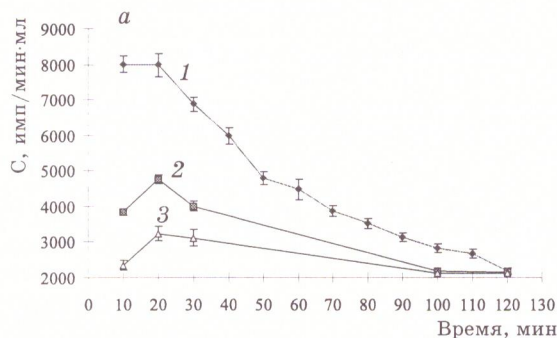
**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что непосредственно после введения <sup>14</sup>C-рибофлавина в системный кровоток изменение содержания общего радиоактивного материала в крови кроликов протекало моноэкспоненциально ( $\beta$ -фаза), а во влаге передней камеры глаза — биэкспоненциально ( $\alpha$ - и  $\beta$ -фазы), рис. 1. Как видно из рис. 1, наблюдалось только моноэкспоненциальное снижение концентрации лекарства как в центральной камере (кровь), так и в периферической (влага передней камеры глаза). Это дает основание предполагать, что их  $\alpha$ -фаза завершается в течение первых интервалов измерения концентраций (10 мин) и дальнейшее параллельное (в полулогарифмических координатах) снижение концентрации в центральном и одном из периферических отсеков является результатом реализации  $\beta$ -фазы (фазы выведения) <sup>14</sup>C-рибофлавина и его метаболитов из организма.

На основании полученных данных были разработаны модели, описывающие фармакокинетику исследуемого препарата.

Согласно данным о протекании процессов фармакокинетики [10] изменение содержания  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в крови экспериментальных животных, в камерной влаге глаз при внутривенном (рис. 1, а) и внутриартериальном (рис. 1, б) введениях предполагает двухчастевую кинетическую схему распределения лекарств в организме.

#### Двухчастевая модель

Основной вариант двухчастевой модели (рис. 2) предполагает, что препарат в дозе (Д) мгновенно поступает в центральную камеру



Интегрирование уравнений (1) при начальных условиях  $A_0 = (\text{доза}); B_0 = 0$  приводит к уравнениям фармакокинетики препарата в центральной и периферической камерах:

$$\begin{cases} A_t = \frac{(\text{Доза})(\alpha - \chi)}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{(\text{Доза})(\chi - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}; \\ B_t = \frac{(\text{Доза})k}{V_1(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}), \end{cases} \quad (2)$$

где  $V_1$  — кажущийся объем распределения препарата в центральной камере.

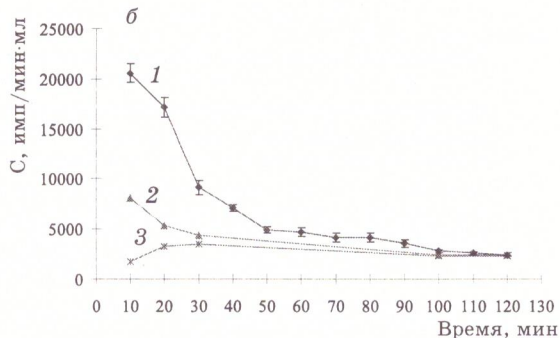


Рис. 1. Изменение содержания  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в крови (1) и влаге передней камеры обожженного (2) и необожженного (3) глаза кролика при его внутривенном (а) и внутриартериальном (б) введениях

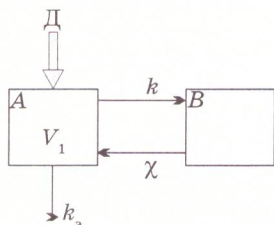


Рис. 2. Двухчастевая модель распределения  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в организме кроликов

(А) модели и обратимо переносится из нее в периферическую (В) камеру (процесс первого порядка с константами скорости процессов прямого ( $k$ ) и обратного ( $\chi$ ) переноса) и необратимо (процесс первого порядка с константой скорости ( $k_s$ ) выводится только из центральной камеры).

Система дифференциальных уравнений, описывающих скорость изменения количества препарата в центральной ( $dA_t/dt$ ) и периферической ( $dB_t/dt$ ) камерах соответственно выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dA_t}{dt} = -(k + k_s)A_t + \chi B_t; \\ \frac{dB_t}{dt} = kA_t - \chi B_t, \end{cases} \quad (1)$$

где  $A_t$  и  $B_t$  — количество препарата в центральной и периферической камерах в момент времени  $t$ .

Комплексные параметры  $\alpha$  и  $\beta$  являются корнями характеристического уравнения системы (2) и связаны с истинными значениями величины констант  $k, k_s, \chi$  следующими соотношениями:

$$\begin{cases} \alpha + \beta = k_s + k + \chi; \\ \alpha \cdot \beta = k_s \cdot \chi; \\ \alpha(\beta) = \left[ \frac{-(k_s + k + \chi) \pm \sqrt{(k_s + k + \chi)^2 - 4k_s \chi}}{2} \right]. \end{cases} \quad (3)$$

Использование двухчастевой модели в представленном виде адаптировано к исследованиям, в которых осуществляется измерение концентрации препарата только в центральной камере ( $C_A$ ) объемом ( $V_1$ ). Значение концентрации ( $C_B$ ) в периферической камере определяется из второго уравнения системы (2) как

$$C_B = B_t = \frac{(\text{Доза})k}{V_1(\alpha - \beta)}.$$

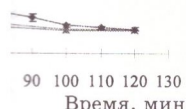
Данные величины являются фиктивными, связанными с истинными ( $C_B$ ) соотношением

$C_B = \frac{V_1}{V_2} C_B$ , где  $V_2$  — кажущийся объем распределения препарата в периферической камере (В).

ий (1) при на-  
 $B_0 = 0$  приводит  
 ки препарата в  
 й камерах:

$$\frac{(\chi - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t}; \quad (2)$$

распределения  
 ре.



ы обожженного  
 альном (б) вве-

и  $\beta$  являются  
 уравнения сис-  
 темы значениями  
 ющими соот-

(3)

$$\frac{(\chi)^2 - 4k_3\chi}{2}$$

вой модели в  
 ано к исследо-  
 тся измерение  
 в центральной  
 ие концентра-  
 ре определяет-  
 ы (2) как

фиктивными,  
 отношением

ся объем рас-  
 ерической ка-

**Модификация двухчастевой модели, адаптированная к исследованию офтальмофармакокинетики**

Для обоснования структуры офтальмокинетической схемы необходимо прибегнуть к следующим модификациям двухчастевой модели.

Предположить, что периферический отсек модели в действительности представлен рядом ( $n$ ) обратимо связанных с центральной камерой (кровью) отсеков с константами скорости процессов поступления в отсеки  $B_1, B_2, \dots, B_n$ ;  $k_1, k_2, \dots, k_n$  и константами обратного поступления из  $B_1, B_2, \dots, B_n$  в  $A$ :  $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ .

Предположить, что  $\chi_1 \approx \chi_2 \approx \dots \approx \chi_n$  (рис. 3).

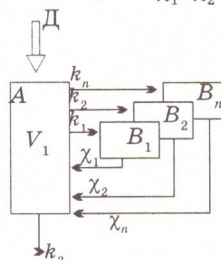


Рис. 3. Модифицированная двухчастевая модель, адаптированная к исследованию офтальмофармакокинетики у кроликов

Тогда система уравнений (1) трансформируется в (4)

$$\begin{cases} \frac{dA_t}{dt} = -(\Sigma k + k_3)A_t + \chi_{cp} \Sigma B_t; \\ \frac{dB_{1,t}}{dt} = k_1 A_t - \chi_1 B_{1,t}; \\ \frac{dB_{2,t}}{dt} = k_2 A_t - \chi_2 B_{2,t}; \\ \frac{dB_{n,t}}{dt} = k_n A_t - \chi_n B_{n,t}, \end{cases} \quad (4)$$

где  $\Sigma k = k_1 + k_2 + k_n$  и  $\chi_{cp} = (\chi_1 + \chi_2 + \dots + \chi_n)/n$ .

Одна (или несколько) периферических камер могут при анализе опытных данных репрезентировать глаз (как орган) или его субструктуры: влагу передней камеры, оболочки и т. д., так как интегрирование системы уравнений (4) при начальных условиях  $(B_{1,0}; B_{2,0}; \dots; B_{n,0}) = (\text{Доза})$  приводит к следующему:

$$\begin{cases} A_t = \frac{(\text{Доза})(\alpha - \chi_{cp})}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{(\text{Доза})(\chi_{cp} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}; \\ B_{1,t} = \frac{(\text{Доза})k_1}{V_1(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}); \\ B_{2,t} = \frac{(\text{Доза})k_2}{V_1(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}); \\ \dots \\ B_{n,t} = \frac{(\text{Доза})k_n}{V_1(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \end{cases} \quad (5)$$

при условии, что

$$\begin{cases} \alpha + \beta = k_3 + \Sigma k + \chi_{cp}; \\ \alpha \cdot \beta = k_3 \cdot \chi_{cp}; \\ \alpha(\beta) = \left[ \frac{-(k_3 + \Sigma k + \chi_{cp}) \pm \sqrt{(k_3 + \Sigma k + \chi_{cp})^2 - 4k_3\chi_{cp}}}{2} \right]. \end{cases} \quad (6)$$

Суммарное содержание препарата в периферических камерах модели (5) составляет

$$\sum_1^n B_t = \frac{(\text{Доза})\Sigma k}{V_1(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}), \quad (7)$$

что соответствует второму уравнению системы (2), где вместо суммы констант поступления в  $n$  периферических отсеков ( $\Sigma B_i$ ) присутствует величина константы скорости поступления ( $k$ ) в единственный периферический отсек (камеру) модели ( $B$ ).

В течение 2 ч после щелочного ожога глаза тяжелой степени обнаружили возрастание по отношению к контрольным значениям содержания  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в течение опыта; увеличение экстенсивных параметров офтальмофармакокинетики (максимальной концентрации и площадей под фармакокинетической кривой (AUC). В таблице представлены данные распределения  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в камерной влаге обожженного и интактного глаза при введении препарата в вену и при внутривенном введении.

В камерной влаге обожженного глаза при внутривенном введении радиоактивного рибофлавина константа элиминации  $k_3$  ( $p < 0,001$ ), максимальная концентрация препарата  $C_{\max}$  ( $p < 0,001$ ) и кажущаяся начальная концентрация  $C_0$  ( $p < 0,001$ ) достоверно превышают аналогичные параметры в контрольном глазу кролика. Вместе с тем, период полуэлиминации  $T_{1/2}$  ( $p < 0,05$ ), площадь под фармакокинетической кривой AUC ( $p < 0,001$ ), среднее время пребывания препарата в организме MRT ( $p < 0,01$ ) выше во влаге необожженного глаза.

Результаты анализа показали, что при внутривенном введении исследуемого препарата такие параметры фармакокинетики, как  $k_3$ , AUC,  $C_{\max}$  достоверно больше, а  $T_{\max}$  наступает быстрее, чем при внутривенном введении. В камерной влаге обожженного глаза при внутривенном введении наблюдается достоверное увеличение среднего времени удержания препарата в организме и время наступления максимального эффекта.

Наиболее простое предположение механизма этого процесса — возрастание величины константы скорости поступления  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина из крови в обожженный глаз  $k_i$  ( $k_i \geq \chi_{cp} - \beta$ ).

Фармакокинетические параметры изменения содержания  $^{14}\text{C}$ -рибофлавина в камерной влаге обожженного и интактного глаз при его внутривенном и артериальном введении кроликам

Параметр	Внутривенное введение		Внутриартериальное введение	
	одночастевая модель со всасыванием		одночастевая модель без всасывания	одночастевая модель со всасыванием
	обожженный глаз	интактный глаз	обожженный глаз	интактный глаз
Константа элиминации $k_e$ , мин <sup>-1</sup>	0,008±0,0002	0,004±0,0007***	0,011±0,0002	0,005±0,0003***
Константа скорости абсорбции $k_{01}$ , мин <sup>-1</sup>	0,719±0,015	0,694±0,0502	—	0,18±0,012
Период полуэлиминации $T_{1/2}$ , мин	86,704±2,1969	163,418±25,647*	62,6±1,85	152,2±8,54***
Период полубабсорбции $T_{1/2\alpha}$ , мин	0,964±0,0201	0,999±0,0723	—	3,75±0,25
Макс. концентрация препарата $C_{\max}$ , имп/мин·мл	4760±130	3240±100***	8110±310	3480±240***
Время достижения макс. концентрации $T_{\max}$ , мин	20	20	10	30
Кажущаяся начальная концентрация $C_0$ , имп/мин·мл	5585,3±130,03	3526,8±100,07***	—	3989,3±240,06
Общий клиренс $Cl_t$ , мл/мин	3,62±0,07	3,02±0,23	3,39±0,19	2,93±0,19
Площадь под фармакокинетич. кривой АUC, (имп/мин·мл)х мин	614786,9±0,12	785814,6±0,47***	732950,0±36911,68	814789,5±0,23*
Среднее время пребывания препарата в организме MRT, мин	125,1±3,17	235,8±37,0**	90,376±2,6821	219,627±12,3272***

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Однако обнаруженный процесс снижения продукции влаги передней камеры глаза после ожога делает более вероятным предположение об увеличении значения величины  $k_i/\chi_i$ , где  $\chi_i$  — константа скорости поступления лекарств из глаза в кровь,  $\chi_i \approx \chi_{\text{ср}}$ . Возрастание концентрации общего радиоактивного материала во влаге обожженного глаза возможно в условиях снижения скорости прямого и обратного (более значительной) процессов массопередачи.

Внутриартериальное (мгновенное) введение лекарственных препаратов может в результате «эффекта первичного прохождения» всей дозы через перфузируемый орган (ткань) повысить эффективность фармакотерапевтического воздействия.

При внутривенном введении осуществляется (обычно не учитываемое исследователями [10]) «первичное прохождение» вводимой дозы через малый круг кровообращения, что может снижать эффективность фармакотера-

певтического воздействия. Наличие «первичного прохождения» через орган и отсутствие «первичного прохождения» через малый круг кровообращения предполагает большую фармакотерапевтическую эффективность внутриартериального введения лекарств.

Как видно из опытных данных (рис. 1, б; таблица), внутриартериальное введение рибофлавина обеспечивает более высокий уровень исследуемого соединения в центральной (кровь) и одной из периферических (влага камеры глаза) камерах кинетических схем их распределения в организме. Отмечается увеличение только экстенсивных параметров моделей. Интенсивные параметры ( $\alpha$  и  $\beta$ ) сохраняют свое значение (таблица).

Таким образом, на основании выполненных исследований можно предположить, что использование длительного внутриартериального введения лекарства с постоянной скоростью является наиболее перспективным, ибо

мерной влаги  
и кроликам

е введение

нчастевая  
модель  
сасыванием

тактный  
глаз

5±0,0003\*\*\*

,18±0,012

2,2±8,54\*\*\*

1,75±0,25

80±240\*\*\*

30

9,3±240,06

2,93±0,19

14789,5±  
0,23\*

219,627±  
2,3272\*\*\*

ичие «первич-  
н и отсутствие  
ез малый круг  
большую фар-  
вность внутри-  
ств.

ных (рис. 1, б;  
введение ри-  
высокий уро-  
в центральной  
жких (влага ка-  
эских схем их  
гмечается уве-  
х параметров  
тры (α и β) со-  
а).

ии выполнен-  
положить, что  
триартериаль-  
оанной скоро-  
ктивным, ибо

позволяют использовать преимущества «эф-  
фекта первичного прохождения» через орган

во всем интервале фармакотерапевтического  
воздействия.

### Список литературы

1. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. М., 1988. 445 с.
2. Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.Н. Травмы глаза. М., 1986. 256 с.
3. Гендролис А.-Ю.А. Глазные лекарственные формы в фармации. М., 1988. 255 с.
4. Боброва И.И. Физиология и патология гистогематических барьеров. М., 1968. 259 с.
5. Баяндин Д.Л. Тактика выбора сосудистого коллектора и способа введения лекарственных веществ при внутриартериальной инфузионной терапии в состоянии дефицита кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 16 с.
6. Кучеренко Л.В. Эффективность инфузионной терапии через поверхностную височную артерию при заболеваниях органа зрения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса 1991. 16 с.
7. Гоулдинг Г. Радиоизотопные методы. Методы практической биохимии М.: Мир, 1978: 195–208.
8. Кучеренко Л.В., Якименко С.А., Зиньковский В.Г. и др. Накопление радиоактивной дезоксиглюкозы в передней камере глаза при внутриартериальном и внутривенном введении на модели тяжелого щелочного ожога глаз. Офтальмол. журн. 2001; 5: 55–57.
9. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. М., 1980. 285 с.
10. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. М., 1980. 250 с.

### ОСОБЛИВОСТІ ОФТАЛЬМОФАРМАКОКІНЕТИКИ <sup>14</sup>C-РИБОФЛАВІНУ В ОРГАНІЗМІ КРОЛЯ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ЙОГО ВВЕДЕННЯ НА МОДЕЛІ ТЯЖКОГО ЛУЖНОГО ОПІКУ ОКА

*К.Г. Лобашова, Л.В. Кучеренко, В.Г. Зиньковский, О.В. Жук*

Вивчено розподіл <sup>14</sup>C-рибофлавіну у крові та камерній волозі при лужному опіку ока, розроблені моделі, що описують фармакокінетику препарату. Запропоновано модифікацію двочастинної моделі, адаптованої до дослідження офтальмофармакокінетики. Виявлено, що внутрішньоартеріальне введення рибофлавіну забезпечує більш високий рівень досліджуваної сполуки в центральній (кров) і одній з периферичних (волога камери ока) камерах кінетичних схем їх розподілу в організмі. Відзначається збільшення лише екстенсивних параметрів моделей.

**Ключові слова:** лужний опік ока, <sup>14</sup>C-рибофлавін, фармакокінетична схема розподілу, внутрішньовенне та внутрішньоартеріальне введення.

### PECULIARITIES OF THE <sup>14</sup>C-RIBOFLAVINE OPHTHALMOPHARMACOKINETICS IN RABBITS UNDER DIFFERENT ITS ADMINISTRATION: THE MODEL OF SEVERE ALKALINE BURN OF EYES

*E.G. Lobashova, L.V. Kucherenko, V.G. Zincovskiy, O.V. Zhuk*

The distribution of <sup>14</sup>C-riboflavine in blood and eye chamber was studied under normal conditions and after alkaline burn. The models describing riboflavine pharmacokinetics are developed and evaluated. The two compartment model modification is proposed and adapted for the system under study. Intraarterial injection [distribution] of riboflavine was found as providing higher levels of this substance in the central (blood) and one of the peripheral (eye chamber moisture) compartments of the general kinetic scheme. The augmentation of only extensive parameters of the model was reported.

**Key words:** alkaline burn of eyes, <sup>14</sup>C-riboflavine, general pharmacokinetic scheme, intraarterial and intravenous injection.

## ВОЗМОЖНОЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИАЗОЛИЛАМИДЭТАНА

*М.Е. Березнякова*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Приведены результаты изучения эмбриотоксического действия тиазолиламидэтана — нового производного дикарбоновых кислот, как в перинатальном, так и постнатальном периоде. Доказано, что вещество не оказывает патологического влияния на плод в изученных дозах (18,6; 100 и 200 мг/кг).

**Ключевые слова:** дикарбоновые кислоты, эмбриотоксичность, тератогенность, пред- и постнатальный период.

С каждым годом мировая и отечественная фармацевтическая промышленность наращивает темпы выпуска новых лекарственных средств. Однако известно, что нет практически ни одного препарата, который, несмотря на эффективность действия, не обладал бы каким-либо побочным эффектом [1]. Вместе с тем, есть побочные эффекты (головная боль, недомогание, тошнота и др.), которые проходят либо с уменьшением дозы, либо после отмены препарата. И есть побочные эффекты, которые нельзя исправить отменой препарата. К ним относится возможное эмбриотоксическое действие. В связи с этим тестирование эмбриотоксического действия новых лекарственных средств является обязательным на стадии доклинического изучения препарата и одновременно относится к методам профилактики различных эмбриопатий и врожденных аномалий развития человека [2–4].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможного эмбриотоксического действия тиазолиламидэтана — нового производного этан-(этилен)- дикарбоновых кислот.

**Методы исследования.** Опыты по изучению эмбриотоксического действия тиазолиламидэтана проводили согласно методическим указаниям ФЦ МЗ Украины по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ [5]. У самок крыс, содержащихся отдельно от самцов, макроскопически определяли одну из фаз течки — эструс. Затем к отобраным самцам вечером подсаживали двух виргинных самок на одного самца. Утром следующего дня у самок исследовали взятый из влагалища мазок. День обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке у крыс считали первым днем беременности. Беременные крысы были распределены на две группы по 20 животных в каждой.

Беременным самкам опытных групп тиазолиламидэтан вводили перорально один раз

в сутки, в одно и то же время по следующей схеме: с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 16-го по 19-й день беременности. Следует отметить, что тиазолиламидэтан с 6-го по 16-й день беременности крысам вводили в трех дозах — высшей, минимальной и промежуточной, в остальные сроки — в высшей дозе. В качестве высшей использовали максимальную дозу, при которой не отмечали гибели самок и развития видимых признаков интоксикации, — 200 мг/кг, минимальной — дозу, равную  $DE_{50}$  мг/кг (18,6 мг/кг массы), промежуточной — 100 мг/кг. Контролем служили животные, которым вводили в этих же дозах и в эти же сроки беременности воду (параллельный контроль). Кроме того, все полученные данные по эмбриональному материалу сравнивали с данными параллельного контроля (суммированные данные по всем предыдущим параллельным контролям). Выведение животных из эксперимента проводили на 20-й день беременности эвтаназией, под эфирным маочным наркозом.

Об эмбриотоксическом действии [4] тиазолиламидэтана судили на основании подсчета у животных опытных и контрольных групп количества желтых тел в яичниках, пред- и постимплантационной гибели плодов, общей эмбриональной смертности, внешних аномалий развития эмбрионов, числа живых и мертвых плодов, а также комплексного макроскопического исследования внутренних органов и скелетной системы плодов. При определении пред- и постимплантационной гибели эмбрионов регистрировали количество плодovместимости, число мертвых и резорбированных плодов. Плоды взвешивали, измеряли краниокаудальный размер (после фиксации), осматривали макроскопически с целью обнаружения видимых аномалий развития кожных покровов, лицевого и мозгового черепа, конечностей. Всего по всем группам было ис-

следовано 2867 эмбрионов. После визуального осмотра часть плодов (2000) фиксировали в 96% -ном этаноле для исследования скелетной системы, часть (867) — в жидкости Боуэна для исследования внутренних органов.

Состояние внутренних органов эмбрионов оценивали по методу Вильсона [6] в модификации И.Р. Бариллак [2] на 9 параллельных разрезах головы и туловища, сделанных лезвием от руки. Для оценки состояния скелетной системы эмбрионов готовили тотальные препараты, окрашенные ализарином (метод Даусона в модификации А.П. Дыбан [7]) и альциановым голубым по методу П. Петерсона [цит. по 3]. Сначала окрашивали костную, а затем — костную и хрящевую ткани. Изменения в закладках костей, наблюдаемых в окрашенных препаратах, классифицировали с использованием данных [3]. Исследование эмбрионального материала проводили на стереоскопическом микроскопе МВС-1.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [8]. Единицей наблюдения служил один помет.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты опытов показали, что тиазолиламидэтан не об-

ладает эмбриолетальной активностью (табл.1). Об этом свидетельствует отсутствие достоверной разницы у животных всех групп в количестве и массе плодов, погибших яйцеклеток, общей эмбриональной смертности, пред- и постимплантационной гибели плодов.

Результаты морфоанатомического исследования состояния внутренних органов и тканей эмбрионального материала белых крыс, которым вводили тиазолиламидэтан, показали, что выявленные гематомы и внутренние кровоизлияния, расширение просвета желудочков головного мозга, гидронефроз, а также краниокаудальный размер плодов разных опытных групп не отличались от аналогичных показателей в параллельном контроле (табл.2).

Не выявлено пороков в развитии скелетной системы и костей черепа, костей верхних и нижних конечностей, а также в темпах ossификации их скелета. Признаки замедления ossификации некоторых костей скелетной системы эмбрионов, выявленные у крыс, которым вводили тиазолиламидэтан, не отличались от таковых в параллельном контроле. Такие признаки, как снижение центров ossификации в грудине, крестцовом отделе позвоночного столба, снижение краниокаудально-

Таблица 1. Результаты исследования возможного эмбриотоксического действия тиазолиламидэтана на опытных и контрольных крыс

Показатель	Контроль	Крысы со сроком беременности, дней, которым вводили тиазолиламидэтан, мг/кг				
		1-6-й	6-16-й		16-19-й	
		20	18,6	200	400	400
Число желтых тел на 1 самку	11,69±0,31	12,28±0,34	11,88±0,11	11,44±0,29	12,01±0,4	12,22±0,26
Количество мест имплантации	10,78±0,22	11,11±0,17	10,71±0,11	11,03±0,21	10,98±0,31	11,61±0,52
Количество мест резорбции, %	0,3	0,5	0,8	0,35	0,5	0,8
Количество плодов	10,33±0,24	10,51±0,26	10,31±0,18	10,74±0,21	9,99±0,32	10,72±0,26
Масса плодов, г	23,60±2,33	25,01±0,41	26,6±0,77	26,67±1,90	23,02±0,70	25,49±1,11
Масса плаценты, г	6,41±0,34	6,26±0,17	6,82±0,3	6,92±0,11	6,40±0,14	6,88±0,11
Количество погибших яйцеклеток, %	0,79	0,90	0,60	0,67	0,92	0,70
Общая эмбриональная смертность, %	11,22	14,01	11,17	11,01	12,07	12,14
Предимплантационная гибель, %	9,01	10,02	8,61	9,20	9,96	8,83

Примечания: 1. Количество беременных самок — по 20 во всех группах.

2. Статистически достоверных различий в сравнении с параллельным контролем не выявлено.



Таблица 2. Результаты морфоанатомического исследования состояния внутренних органов и тканей эмбрионального материала белых крыс, которым в разные сроки беременности вводили тиазолиламидэтан

Признак	Контроль		Дозы, мг/кг, и сроки, дни, введения тиазолиламидэтана, сут				
	параллельный	обобщенный	400			200	18,6
			1-6-й	6-16-й	16-19-й	6-16-й	
Отек подкожной клетчатки	11,1	11,8	12	14	8	—	7
Гематомы	10,0	11,02	7	6	5	6	7
Внутренние кровоизлияния	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0
Увеличение размеров мочевого пузыря	2,0	4,0	2,0	3,0	3,0	2,0	2,0
Расширение боковых желудочков головного мозга	1,0	1,0	2,0	—	1,0	2,0	2,0
Гидронефроз	3,0	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0

Примечание.  $p > 0,05$ , в сравнении с параллельным и обобщенным контролем.

го размера, и все изменения в целом не превышали максимальный уровень обобщенного контроля. Это позволяет сделать вывод о том, что тиазолиламидэтан не обладает эмбриотоксическим действием.

Выявление нарушений эмбрионального развития, проявляющихся только в постнатальном периоде жизни, проведено на белых нелинейных беременных крысах массой 190–200 г. Животных разделили на три группы по

15 в каждой. С 7-го дня и до конца беременности 1-я группа крыс получала тиазолиламидэтан в дозе 100 мг/кг, 2-я — в дозе 18,6 мг/кг, 3-я группа получала изотонический раствор хлорида натрия. Во время введения препарата поведение и общее состояние беременных самок не отличалось от таковых у контрольных животных. За 3 дня до родов беременные крысы были рассажены по одной в клетку. Количество родившихся крысят от самок, по-

Таблица 3. Динамика массы тела и показатели смертности крысят при рождении и на протяжении первых 4–8 недель жизни

Показатель	Группа животных		
	1-я, контроль	2-я, тиазолиламидэтан 18,6 мг/кг	3-я, тиазолиламидэтан 200 мг/кг
Количество родившихся крысят на 1 крысу	12	10	12
Перинатальная смертность крысят, абс. ч. (%)			
1-нед	4 (11)	—	—
2-нед	—	—	—
3-нед	—	1 (4,1)	1 (4,1)
4-нед	1 (27)	—	1 (4,3)
Масса тела крысят, г			
при рождении	4,20±0,17	4,70±0,21	4,32±0,19
1-нед	10,03±0,81	11,33±0,62	10,88±0,50
2-нед	15,02±0,80	16,20±0,31	16,37±0,60
3-нед	23,41±1,10	25,50±1,60	26,02±0,97
4-нед	38,73±1,70	37,80±1,90	38,10±1,41
8-нед	95,05±1,20	98,21±1,20	96,59±1,61

Примечания: 1. Мертворожденных крысят не было.

2.  $p > 0,05$ , в сравнении с контролем статистически достоверных различий между группами животных не выявлено.

лучавших препарат, и в контроле было практически одинаковым. Далее в каждом помете оставляли по 8 новорожденных (4 самки и 4 самца) и наблюдали за их развитием в течение 4–8 недель, учитывая сроки созревания сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционального поведения, координации движения, обучаемости и памяти.

Следует отметить, что процент перинатальной смертности и прибавка массы тела крысят в постнатальном периоде развития за 4–8 недель существенно не отличались от соответствующих показателей в контроле. Некоторые показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина), определенные у 4- и 8-недельных крысят, подвергшихся воздействию тиазолиламидэтан-

на внутриутробно, достоверно не отличались от таковых в контроле.

При определении массовых коэффициентов внутренних органов 4–8-недельных крысят (табл. 3) достоверных различий показателей во всех опытных группах не установлено. Не выявлено достоверных различий в функциональном состоянии ЦНС по ориентировочным реакциям у крысят, подвергшихся внутриутробно воздействию тиазолиламидэтана в дозах 100 и 18,6 мг/кг, в сравнении с контролем.

Таким образом, тиазолиламидэтан — новое производное этан-(этилен)-дикарбоновой кислоты в дозах 18,6; 100 и 200 мг/кг как в перинатальном, так и постнатальном периоде развития не проявляет тератогенной и эмбриотоксической активности.

### Список литературы

1. Мищенко А.В. Энергетичний метаболізм тонкого кишечника при гострій інтоксикації фторидом натрію в застосуванні гіпербаричної оксигенації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 20 с.
2. Барилляк И.Р. Анализ механизмов патогенного действия антидиабетических сульфаниламидов на эмбриональное развитие крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1967. 24 с.
3. Котин А.И., Репин В.С. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. М., 1988. 27 с.
4. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности: Совместное издание программы ООН по окружающей среде Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. М.: Медицина, 1988. 115 с.
5. Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С., Матвієнко А.В. та ін. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. чл.-кор. АМН України проф. О.В. Стефанова. К., 2001: 115–138.
6. Wilson I.G. Teratology principles and Techniques. Baltimore 1965: 251–277.
7. Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих. Л.: Наука, 1988. 228 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000: 308–315.

### МОЖЛИВА ЕМБРИОТОКСИЧНА ДІЯ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ

*М.Є. Березнякова*

Наведено результати вивчення дії тиазолиламидетану — нового похідного, як у перинатальному, так і постнатальному періоді. Доказано, що речовина не здійснює патологічного впливу на плід у вивчених дозах (18,6; 100 і 200 мг/кг).

**Ключові слова:** дикарбонові кислоти, ембріотоксичність, тератогенність, пред- і постнатальний період.

### POSSIBLE (PROBABLE) EMBRIOTOXIC OPERATION TIAZOLILAMIDETHANE

*M.Ye. Bereznyakova*

The results of learning embriotoxic of operation new derivative a dicarboxylic of acids as in pre- and postnatal period is represented. Is proved, that the substance does not render pathological influence on a fetus in investigated doses (18,6; 100 and 200 mg/kg).

**Key words:** dicarboxylic acids, embriotoxic, teratogenic, pre- and postnatal period.

## РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ И САХАРНОГО ДИАБЕТА В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

(КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АРХИВНОГО МАТЕРИАЛА С 1996 ПО 2000 г.)

*Н.В. Гольева*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Проведенный клинико-статистический анализ свидетельствует, что такие виды материнской патологии, как гестоз, сочетанный гестоз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ведут к нарушению плацентарного кровообращения, развитию острой и хронической гипоксии плода, гипотрофии, преждевременным родам и в наиболее тяжелых случаях к антенатальной гибели плода. Наиболее неблагоприятным для внутриутробного развития плода является сочетанный гестоз, при котором отмечаются самые высокие показатели перинатальных осложнений. Частота последних прямо пропорциональна выраженности клинических проявлений той или иной патологии.

**Ключевые слова:** *клинико-статистический анализ, гестоз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, перинатальная патология*

Проблема сердечно-сосудистой патологии у детей, несмотря на достижения детской кардиологии, остается актуальной. Данные литературы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии патологических факторов беременности и родов на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных [1–4]. Наиболее значимыми факторами риска в возникновении патологии сердца у детей раннего возраста являются гестоз первой и второй половины беременности, анемии беременных, артериальная гипертензия и сахарный диабет матери, гипоксия и гипотрофия плода [1–8]. Морфологические исследования по проблеме сердечно-сосудистой патологии у плодов и новорожденных посвящены изучению миокардитов, кардиомиопатий, врожденных пороков сердца, гипоксическому поражению сократительного миокарда, нарушениям коронарного кровотока и иннервации миокарда [2, 3, 7, 9, 10].

С целью изучения влияния таких видов материнской патологии, как артериальная гипертензия (АГ), поздний гестоз (ПГ) и сахарный диабет (СД), на течение и исход беременности и родов, а также изучение их роли в структуре перинатальной смертности был проведен клинико-статистический анализ 578 историй родов с историями развития новорожденных, а также проанализирован архивный материал объединенной перинатальной преемственности г. Харькова в объеме 2013 протоколов патологоанатомических исследований за период 1996–2000 гг.

По материалам изученных историй наибольшую группу (160 женщин) составили беременные с существовавшей ранее хрониче-

ской АГ, осложнившей поздний гестоз (группа сочетанного гестоза — СГ); вторую по величине группу (109 женщин) составили беременные, страдавшие существовавшей ранее эссенциальной гипертензией, которая осложнила течение настоящей беременности (АГ). В данную группу вошли также беременные с так называемой нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. Беременных с поздними гестозами (Г) было 100, с СД — 52, а с нормально протекавшей беременностью — 157 (табл. 1).

Как показал проведенный анализ, материнская патология является фактором, приводящим к невынашиванию беременности. На Г и СГ приходится наиболее высокие показатели преждевременных родов (42,00 и 33,13 %) и выкидышей (25,00 и 34,39 %). В группе СД преждевременные роды и выкидыши составляют 28,85 и 17,31 %, а в группе АГ — соответственно 24,8 и 11,01 %. При неосложненной беременности данные показатели составляют 11,5 и 5,1 %. Таким образом, Г и СГ являются наиболее тяжелой патологией, приводящей к невынашиванию беременности.

Показатели живорожденности и доношенности также зависят от характера материнской патологии. Так, в группе АГ рожденные после 28 недель дети составили 89,91 % (из них живые — 92,86 %, доношенные — 45,05 %), в группе Г — 75 % (из них живые — 86,7 %, доношенные — 26,2 %), в группе СД — 73,1 % (из них живые — 89,47 %, доношенные — 38,24 %), в группе СГ — 65,63 % (из них живые — 78,1 %, доношенные — 18,29 %). В группе Г и СГ частота рождения здоровых доношенных детей уменьшается по мере нара-

Таблица 1. Исходы беременности в группах наблюдений

Показатель	АГ		СГ		Г		СД		Итого		Группа сравнения		Итого
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Количество обследованных	109	25,9	160	38,1	100	23,8	52	12,3	421	100	157	100	578
Своеврем. роды	70	64,2	52	32,5	33	33,0	28	53,9	183	43,5	131	83,4	314
Преждевременные роды													
всего	27	24,8	53	33,13	42	42,0	15	28,85	137	32,6	18	11,5	155
самопроизвольные	16	59,3	34	64,2	30	71,4	8	53,3	88	64,2	11	61,2	99
по мед. показаниям	11	40,7	19	35,9	12	28,6	7	46,7	49	35,8	7	38,8	56
Выкидыши													
всего	12	11,01	55	34,9	25	25,0	9	17,31	101	24,1	8	5,1	109
самопроизвольные	5	41,7	18	32,7	7	28,0	3	33,3	33	32,7	3	37,5	36
по мед. показаниям	7	58,3	37	66,3	18	72,0	6	66,7	68	67,3	5	62,5	73

тания артериального давления и протеинурии с 45,05 до 18,29 %. При неосложненной беременности рожденные после 28 недель дети составляют 95,56 %, а живые и доношенные соответственно 96,67 % и 71,7 % (табл. 2).

Частота рождения недоношенных маловесных плодов при нормально протекавшей беременности составляет 16,6 %, при СД — 17,64 %, СГ — 20,73 %, Г — 23 %, АГ — 24,18 %. При этом прослеживается прямая зависимость массы тела плодов от выраженности АГ и протеинурии. В группе АГ частота рождения плодов и новорожденных с массой тела до 1000 г увеличивается по мере нараста-

ния показателей артериального давления с 9,1 при АГ I степени до 29,1 % при АГ II степени.

Присоединение гестоза увеличивает частоту рождения маловесных детей.

Количество детей, родившихся с признаками гипоксии, в группе с нормально протекавшей беременностью составило всего 5,5 %, в группе АГ — 16,48 %, СД — 23,53 %, Г — 27,7 %, СГ — 34,15 %. Таким образом, Г и СГ являются наиболее грозными осложнениями беременности, обуславливающими наибольшую частоту гипоксии (в 5–6 раз чаще по сравнению нормально протекающей беременностью), табл. 2.

Таблица 2. Исходы родов для плода и новорожденного в группах наблюдений

Показатель	АГ		СГ		Г		СД		Итого		Группа сравнения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Количество беременных	109	25,9	160	38,1	100	23,8	52	12,3	421	100	157	100
Общее число детей, родившихся после 28 нед	98	89,91	105	65,63	75	75,0	38	73,10	316	75,06	150	95,56
Родилось живых детей												
всего	91	92,86	82	78,1	65	86,7	34	89,47	272	86,08	145	96,6
здоровых	41	45,05	15	18,29	17	26,2	13	38,24	86	31,61	104	71,7
с гипоксией	15	16,48	28	34,15	18	27,7	8	23,53	69	25,37	8	5,5
с гипотрофией	22	24,18	17	20,73	15	23,0	6	17,64	60	22,06	24	16,6
недоношенных	13	14,29	22	26,83	15	23,0	7	20,59	57	20,96	12	8,28

Анализ показал, что наличие у матерей таких видов патологии, как АГ, СГ, Г, СД, увеличивает частоту неблагоприятных исходов для плода и новорожденного. Так, при СГ в 15 раз увеличивается частота антенатальной и 1,4 раза — интранатальной гибели плодов. При СД антенатальная и интранатальная гибель плодов отмечается в 15 и 1,6 раза, а при Г соответственно в 7,6 и 1,2 раза чаще, чем при неосложненной беременности. Показатели антенатальной гибели при АГ превышают показатели неосложненной беременности в 5,9 раза.

Как показал анализ протоколов патологоанатомических исследований, в 312 (15,5 %) наблюдениях у матерей имел место СГ, в 110 (5,5 %) — АГ, в 104 (5,2 %) — Г, 26 (1,3 %) — СД. В структуре перинатальной смертности преобладает антенатальная гибель плодов. При этом максимальные показатели характерны для СГ (55,4 %), за ним в порядке убывания распределяются АГ (54,5 %), СД (53,8 %) и Г (52,8 %). Интранатальная гибель плода при АГ составляет 36,4 %, СГ — 27,9 %, Г — 27 %, СД — 30,1 %.

частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в равной мере зависит от высоты артериального давления, продолжительности АГ и от степени тяжести гестоза. При СД частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты зависит от длительности и степени тяжести заболевания и увеличивается по мере их нарастания (табл. 3).

Осложнения родов и родоразрешения как основная причина перинатальной смертности у женщин при АГ, СГ, Г, СД фигурируют реже, чем у женщин без этих видов патологии, что может быть объяснено более активной врачебной тактикой в случаях осложненной беременности, а также высоким в этих случаях процентом антенатальной гибели плодов. В последнем варианте патология родового акта не выступает в качестве причины перинатальной смертности.

Проведенный клинико-статистический анализ показывает, что патология беременности способствует нарушению внутриутробного развития плода, ведет к невынашиванию и пе-

Таблица 3. Основные причины перинатальной смертности в группах

Причина смертности	АГ		СГ		Г		СД		К	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Недостаточность плаценты	17	15,5	58	18,6	16	15,4	5	19,2	14	9,1
Осложнения родов и родоразрешения (суженный таз, аномалии родовой деятельности, неправильное положение плода, тазовое предлежание, несоответствие размеров таза матери и головки плода)	37	33,6	110	35,2	36	34,6	8	30,1	73	47,4
Преждевременное отделение нормально расположенной плаценты	34	31	84	26,9	32	31	6	23,1	34	22,1
Шейное обвитие пуповиной	7	6,4	19	6,1	6	5,8	2	7,7	12	7,8
Предлежание плаценты	6	5,4	166	5,1	5	4,8	3	11,5	10	6,5
Родовая травма	5	4,5	12	3,8	3	2,9	1	3,8	5	3,2
Неуточненные поражения плода	4	3,6	11	3,5	2	1,9	1	3,8	6	3,9
Итого	110	100	312	100	104	100	26	100	154	100

Перинатальная смертность в значительном числе случаев при АГ, Г, СГ и СД (от 15,4 до 19,2 %) связана с морфологическими изменениями плаценты, которые трактуются как ее недостаточность. В то же время при неосложненной данными видами патологии беременности недостаточность плаценты как причина смерти плода отмечается лишь в 9,1 % наблюдений. Также чаще по сравнению с нормально протекавшей беременностью при АГ, Г, СГ причиной смерти плодов является преждевременное отделение плаценты. При этом

ринатальной гибели плодов и новорожденных. Наиболее неблагоприятным для внутриутробного развития плода является СГ, при котором отмечаются самые высокие показатели антенатальной гибели (55,4 %). Показатели антенатальной гибели при АГ и Г составляют соответственно 54,5 и 53,8 %. При этом частота антенатальной гибели при АГ прямо пропорциональна показателям артериального давления, а при СГ и Г — как показателям артериального давления, так и протеинурии. По данным анализа, при СД показатели антенатальной смер-

нормальной мере давлення, і тяжести плаценти тяжести ре их на генія как пертності урируют атології, вной враенной бе-к случаях плодов. В вого акта инаталь-гический зременно-утробного нию и пе-

ние сроков гестации менее выражено, при этом не прослеживается прямая зависимость их от степени тяжести и компенсации заболевания: укорочение сроков отмечено как при среднетяжелых, так и тяжелых формах заболевания.

Таким образом, такие виды материнской патологии, как Г, СГ, АГ, СД, ведут к нарушению плацентарного кровообращения, развитию острой и хронической гипоксии плода, гипотрофии, недоношенности и в наиболее тяжелых случаях к антенатальной гибели плода.

### Список литературы

1. Марковский В.Д., Васюта В.С., Потапова Н.И., Шелковая И.Ф. Влияние экстрагенитальной патологии матери на структуру сердечно-сосудистой системы плода в раннем онтогенезе. Сб. науч. тр. «Актуальні питання морфології». Тернопіль, 1996: 418–420.
2. Приходько В.С., Бужинская М.Р. Клинико-эхографическая характеристика врожденных миокардитов у детей периода новорожденности. Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы пульмонологии и кардиологии детского возраста». Харьков: ХМИ, 1987: 6.
3. Приходько В.С., Сенаторова А.С., Чугаенко Е.С., Титова Н.С., Васильев Н.Я. Постгипоксические кардиопатии у новорожденных. Сб. науч. тр. «Новые аспекты диагностики заболеваний в детском возрасте». Харьков, 1992: 6–10.
4. Шрайнер И.В., Зайцева Э.П. Особенности становления функций сердечно-сосудистой системы у новорожденных с внутриутробной гипотрофией. Мат. III съезда врачей Казахстана. Алма-Ата, 1984: 134–135.
5. Валькович Э.И., Молчанова А.В., Давыдова М.К., Давыдова О.К. Изменения миокарда у плодов и новорожденных детей в условиях гипоксии. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1986; 3: 35–39.
6. Евсюкова И.И. Клинические и нейрофизиологические аспекты прогноза последствий для здоровья ребенка неблагоприятных воздействий в период его внутриутробного развития. Междунар. мед. обзоры 1994; 3: 163–168.
7. Кривопустов С.П. Серцева недостатність у новонароджених дітей. Педіатр., акуш. і гінекол. 1996; 2: 5–11.
8. Пеший М.М., Траверсе Т.М., Цірико С.М. та ін. Стан серцево-судинної системи у дітей грудного віку, які народилися з пренатальною гіпотрофією. Педіатр., акуш. і гінекол. 1993; 4: 12–15.
9. Cox J.N., Briner J. The Cardiovascular System: Jean W. Keeling (Ed.) Fetal and Neonatal Pathology; Springer-Verlag, 1993: 429–463.
10. Wolker A., Longor M.P. Struktural Cardiovascular Abnormalities Presenting as Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Clinics in Perinatology 1984; 3: 601–626.

### РОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПІЗНІХ ГЕСТОЗІВ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ (КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ З 1996 ПО 2000 Р.)

*Н.В. Гольєва*

Проведений клініко-статистичний аналіз свідчить, що такі різновиди материнської патології, як гестоз, сукупний гестоз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ведуть до порушень плацентарного кровообігу, розвитку гострої і хронічної гіпоксії плода, гіпотрофії, передчасним пологам і в найбільш важких випадках до антенатальної загибелі плода. Найбільш несприятливим для внутрішньоутробного розвитку плода є сукупний гестоз, при якому показники перинатальних ускладнень є найбільш високими. Частота останніх прямо пропорційна ступеню клінічних проявів тієї чи іншої патології.

**Ключові слова:** клініко-статистичний аналіз, гестоз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, перинатальна патологія.

### ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION, LATE GESTOSES AND DIABETES MELLITUS IN PERINATAL PATHOLOGY (CLINICAL-STATISTICAL ANALYSIS OF ARCHIVAL MATERIALS DURING 1996–2000 YEARS)

*N.V. Golyeva*

The clinical-statistical analysis demonstrates that such kinds of maternal pathology as gestosis, concomitant gestosis, arterial hypertension and diabetes mellitus result in a disturbance of the placental circulation, development of acute and chronic fetal hypoxia, hypotrophy, premature labour and (in the most severe cases) antenatal death of the fetus. Concomitant gestosis in which the highest indices of perinatal complications are observed is the most unfavourable for the intrauterine development of the fetus. Incidence of the above complications is directly proportional to expressiveness of clinical manifestations of some or other pathology.

**Key words:** clinical-statistical analysis, gestosis, arterial hypertension, diabetes mellitus, perinatal pathology.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕЛИМИНАРНОГО ПЕРИОДА

*И.Ю. Мурызина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Эффективность трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани в лечении патологического прелиминарного периода изучена при использовании метода у 22 беременных с данной патологией. Установлены снижение прелиминарной болевой чувствительности, нормализация поведенческих и вегетативных реакций, гормональных взаимоотношений, о чем свидетельствуют тесты гормональной кольпоцитологии, адекватное созревание шейки. Метод рекомендован для клинического применения.

**Ключевые слова:** патологический прелиминарный период, криоконсервированная плацентарная ткань, нормализация родовой деятельности.

Патологический прелиминарный период (ППП) относится к числу частых, но малоизученных осложнений и предваряет развитие аномалий родовой деятельности, что свидетельствует об их этиопатогенетическом единстве и позволяет рассматривать эти нарушения как последовательные этапы единого патологического процесса. Частота ППП колеблется от 12 до 49,3 %, при этом слабость родовой деятельности наблюдается у 23 % женщин с ППП, а дискоординированная — у 37 % [1–3].

У женщин, чьи роды осложнились нарушением сократительной активности матки, во время беременности анемия отмечалась в 34 % случаев, гестозы — в 31,2 %, что отражает значительные патологические сдвиги в организме матери и фетоплацентарном комплексе (ФПК) в целом с формированием фетоплацентарной недостаточности (ФПН) задолго до срока родов. Таким образом, ФПН является, по-видимому, «краеугольным камнем» в развитии ППП с последующей манифестацией в родах в виде аномалий родовой деятельности [2–4]. Однако ФПН нельзя отождествлять только с изменением морфологической структуры ткани плаценты, а необходимо рассматривать как разбалансирование сложных взаимодействующих механизмов материнского и плодового организмов в качестве единой нейроэндокринной структуры, вследствие чего нарушаются транспортная, трофическая, метаболическая и эндокринная функции плаценты. Хронические нарушения в маточно-плацентарном кровотоке, приводящие к развитию метаболического ацидоза и гипоксии плаценты и плода, отражаются не только на биоэнергетике сократительной функции миометрия, но и на функциональном состоянии центральных структур нервной системы вследствие неадекватных аф-

ферентных, ауто-, пара- и эндокринных сигналов, что приводит к дезинтеграции регуляторных центров в период формирования доминанты родов. Таким образом, ППП — это своеобразная приспособительная реакция организма беременной, направленная на развитие родовой деятельности при отсутствии достаточной готовности к родам как эффекторных органов (матка, шейка) и ФПК, так и временного интегратора, реализующаяся путем усиления сократительной активности, которая препятствует созреванию шейки [5]. «Стремление» ослабить натяжение миометрия при неадекватно повышенном базальном тоне матки реализуется через преждевременное излитие околоплодных вод, которое при ППП наблюдается в 57,2 % случаев. Появление болезненных ощущений в виде нерегулярных схваток, не приводящих к структурным изменениям шейки, усиливает патологическую импульсацию из рецепторного поля гениталий, что способствует усугублению функциональных отклонений в ЦНС с последующим расстройством координации сокращения продольного и циркулярного слоев миометрия [1].

Для беременных с ППП характерно выраженное психоэмоциональное напряжение, обусловленное нарушением режима сна и бодрствования, длительными болевыми ощущениями и страхом перед возможными осложнениями в родах, что отражается на балансе внутренних опиатов и медиаторов с истощением одних фракций и избытком других [6].

Для лечения ППП применяются фармакологические препараты, в том числе транквилизаторы и наркотические анальгетики, дозировка которых должна быть сведена к минимуму [3]. Перегруженность терапевтической программы ППП медикаментозными средствами

опасна в силу возможного депрессивного влияния на плод, кроме того, нередко констатируется недостаточная эффективность лечения, которое должно быть сориентировано как минимум по двум параллельным направлениям: нормализация функционального состояния ЦНС и сократительной активности матки, с одной стороны, и созревание шейки матки, предупреждение перенашивания беременности, прогрессирования внутриутробной гипоксии плода, подготовка к родам с целью профилактики аномалий родовой деятельности — с другой. Эти аспекты побуждают клиницистов изыскивать альтернативные методы лечения ППП. К настоящему времени достижения в криобиологии и криомедицине расширили возможности медиков: они имеют такой поливалентный метод лечения, как клеточная и современная тканевая трансплантация. Естественным в лечении ППП было обращение к плацентарной терапии. Плацента представляет собой полифункциональный провизорный орган, который посредством эссенциальных веществ обеспечивает баланс, развитие и протекцию нейроэндокринных и иммунологических отношений. Плацентарные гормоны имеют специфическую пространственную структуру, что позволяет им выступать в роли адаптогенов, содержатся в плаценте в высоких концентрациях и в физиологически сбалансированных взаимоотношениях, поэтому трансплантация такой ткани должна приводить к восстановлению нейроэндокринных механизмов в организме реципиента. Эндорфины, энкефалины, опиоиды, цитокины и нейропептиды плаценты вызывают функциональную нейро модуляцию — улучшают настроение и формирование положительных эмоций, регулируют межструктурные процессы возбуждения и торможения в головном мозге [7].

Успешное применение трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани при ФПН, которая характеризуется постепенным срывом компенсаторно-приспособительных реакций с развитием полигландулярной недостаточности и закономерно связанным с этим неадекватным периодом биологической перестройки перед родами, позволяет предполагать, что данный метод может быть перспективным и в лечении беременных с ППП. Кроме того, широкое использование метода в неврологической практике способствует нормализации сна, повышению настроения, приливу бодрости и энергии, снижению висцеральных болевых ощущений при неврозах и других функциональных неврологических расстройств [8].

Целью исследования было изучение влияния трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани на функциональное со-

стояние ЦНС, вегетативных реакций, процесс созревания шейки матки у беременных с ППП.

**Материал и методы.** Исследования выполнены у 22 беременных в возрасте от 18 до 36 лет с ППП при сроках гестации 38–39 недель, из них 16 первородящих. Длительность прелиминарных болей к моменту поступления в стационар составила в среднем  $(34.45 \pm 1.50)$  ч. мин. Большинство беременных (86,6 %) имели экстрагенитальные заболевания (ожирение — 12, ВСД по кардиальному или гипертоническому типу — 8, хронический пиелонефрит — 3). Осложнения настоящей беременности отмечались у 62,2 % женщин (преэклампсия легкой и средней степени тяжести — 7, ФПН — 10, анемия — 12, хроническая внутриутробная гипоксия плода — 2). При акушерском исследовании у всех беременных была установлена незрелая шейка матки. При поступлении все беременные жаловались на ноющие боли внизу живота и в области поясницы, плохой сон, усталость, у них отмечались раздражительность, плаксивость, страх перед родами. При оценке с помощью диагностической системы «ЭВМ-прогноз» констатирован неблагоприятный прогноз в отношении развития аномалий родовой деятельности (74 % и более) [9].

Трансплантация криоконсервированной плацентарной ткани, предоставленной Институтом проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, проводилась подкожно в верхненаружный квадрант ягодицы.

Контрольную группу составили 20 беременных, которым лечение ППП проводили с помощью анальгетических и спазмолитических средств. По возрасту, срокам гестации, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям и осложнениям беременности обе группы были сравнимы.

Для контроля за эффективностью метода определяли комплекс информативных показателей в динамике (до трансплантации ткани и через 3 дня после трансплантации). Для уточнения влияния метода на процесс предродовой перестройки проводили радиоиммунологическое определение эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, гормональную кольпоцитологию и оценивали состояние шейки матки.

Для оценки состояния тревожности использовали тест на личностную и реактивную тревожность. Он состоит из 40 вопросов, на которые имеется по 4 варианта ответов. Пациенты с показателем более 40 баллов расценивались как высокотреховные [10]. Для оценки эффекта уменьшения болевых ощущений использовали тест МОРБО — метод оценки и регистрации болевых ощущений [11].

Результаты исследований статистически обрабатывали с применением непараметриче-



ских критериев и критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при поступлении у 80 % беременных уровень личностной тревожности на 15,75 % превышал норму — (46,3±1,8) балла. Уровень реактивной тревожности также был высоким, в среднем по группе (53,3±1,5) балла. Можно полагать, что повышенный уровень тревожности у беременных представляет собой психологическое проявление тяжести исходного фона. Через 3 сут после трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани реактивная тревожность уменьшилась в среднем на 13,1 % [в среднем (47,1±1,3) балла], что может указывать на нормализующее влияние препарата криоконсервированной плацентарной ткани на центры регуляции эмоциональных состояний и улучшение корково-подкорковых взаимоотношений. На этом фоне существенно изменился профиль боли, по данным теста МОРВО установлено достоверное снижение интенсивности болевых ощущений под влиянием трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани. У 44,75 % беременных болевые ощущения в течение двух суток купировались полностью и не возобновлялись, у 53,2 % они стали значительно слабее. Изменилась эмоционально-поведенческая характеристика боли: «беспокоящая» боль трансформировалась в «несущественную». Таким образом, отмечен положительный эффект метода в отношении болевого компонента (по-видимому, в результате нейромодулирующего действия препарата).

Изначально у всех беременных была отмечена недостаточная биологическая готовность организма к родам: незрелая шейка (до 4 баллов по Бишопу), 1-й цитотип влагалищного мазка — кариопикнотический индекс (КПИ) 5,8±0,3, эозинофильный индекс (ЭИ) 8,4±0,7,

сниженное содержание в мазке поверхностных клеток (11,0±0,7) %, низкий уровень эстрадиола — (47,1±1,9) нмоль/л при относительно высоком содержании прогестерона — (395,1±3,83) нмоль/л. Через 3 дня у 80,2 % беременных шейка матки оценена как «зрелая» и «практически зрелая» (9–13 баллов по Бишопу), картина влагалищного мазка относилась к 3-му и 4-му цитотипам («срок родов» и «несомненный срок родов»), КПИ 7,3±0,4, ЭИ 6,2±1,5, содержание поверхностных клеток в мазке (15,2±0,5) %, окситоциновый тест положительный. Содержание эстрадиола и прогестерона соответственно (51,1±1,4) и (374,9±4,13) нмоль/л ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об адекватном повышении эстрогенной насыщенности организма.

Несмотря на неблагоприятный прогноз в отношении возникновения аномалий родовой деятельности, только у 7,2 % беременных основной группы наблюдалась слабость родовой деятельности, в то время как у женщин контрольной группы частота ее составила 14,3 %. В основной группе был меньше и процент оперативных родов (1,7 против 6,75 %). Продолжительность родов в основной группе в среднем равнялась (7.50±1.15) против (9.15±1.40) ч.мин в контрольной.

#### Выводы

Трансплантация криоконсервированной плацентарной ткани способствует нормализации функционального состояния ЦНС, сократительной функции матки, адекватности процесса структурной перестройки шейки у беременных с патологическим прелиминарным периодом. Применение метода позволяет сократить расход фармакологических препаратов, уменьшить длительность лечения и способствует процессу физиологической подготовки к родам.

#### Список литературы

1. Чернуха Е.А. Родовой блок. М., 1999: 154–181.
2. Артамонов В.С., Марущенко Ю.А., Орчаков В.Л. Сучасні аспекти профілактики і лікування слабкості родової діяльності. Х з'їзд акуш.-гінекол. України: Тези доп. Одеса, 1996: 14.
3. Жук С.И. Регуляция родовой деятельности и профилактика ее нарушений. Вісн. асоц. акуш.-гінекол. України 2001; 4: 58–70.
4. Писарев С.П., Толкач С.М., Воробйова І.І. та ін. Наслідки родів у вагітних з фетоплацентарною недостатністю. Х з'їзд акуш.-гінекол. України. Тези доп. Одеса, 1996: 35.
5. Громова А.М. Прогнозирование и профилактика преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1992. 42 с.
6. Suzuki S. Melatonin and hormonal changes in disturbed sleep during late pregnancy. J. Pineal. Res. 1993; 15: 191–198.
7. Гордиенко А.Д., Конев Ф.А., Шитов Г.Г. Фармакологическое действие и клиническое применение препаратов из плаценты (обзор). Фармакол. и токсикол. 1992; 27: 128–135.
8. Васильев Н.В., Коляда Т.Н., Волянский Ю.Л. О возможных механизмах терапевтического использования фетальных клеток и тканей. Трансплантация фетальных клеток и тканей человека. М., 1996: 28–30.
9. Персианинов Л.С., Быховский М.А., Селезнева Н.Д. Кибернетические системы ЭВМ в акушерстве и гинекологии. М., 1980: 128–153.

10. Ха  
Л., 1976. 1  
11. Ду  
пользован

ТРАНСПЛ  
НІ ПАТОЛ

І.Ю. Мур

Доціль  
методу у 2  
вої чутли  
товки, прс  
в показни

Ключс  
нормаліз

TRANSPL  
NANTS W

I.Yu. Mur

The im  
mal prelin  
levels and  
effective  
function,  
ment's du

Key w  
activity.

Пр  
ви  
до  
ра  
фо  
ст  
ни  
Кл  
ло

Взаи  
и биолог  
но с пози  
чимыми  
тур, такі  
являютьс  
ханичес  
развити  
ються пу  
вестным  
объекто

10. Ханін Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личной тревожности. Л., 1976. 14 с.

11. Дуриян Р.А., Арефьев В.В., Василенко А.М. Оценка и регистрация болевых ощущений с использованием теста «МОРБО». Анест. и реаниматол. 1983; 5: 3-5.

#### ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ТКАНИНИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРЕЛІМІНАРНОГО ПЕРІОДУ

*І.Ю. Муризіна*

Доцільність трансплантації кріоконсервованої плацентарної тканини вивчена при використанні методу у 22 вагітних з патологічним перебігом прелімінарного періоду. Встановлено зниження больової чутливості внаслідок як стабілізації емоційної сфери, так і нормалізації процесу допологової підготовки, про що свідчать гормональні дослідження, клінічно адекватне дозрівання шийки, а також зміни в показниках гормональної кольпоцитології. Метод запропоновано для клінічного використання.

**Ключові слова:** патологічний прелімінарний період, кріоконсервована плацентарна тканина, нормалізація допологової діяльності.

#### TRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED PLACENTAL TISSUE IN MULTIMODAL THERAPY OF PREGNANTS WITH AN ABNORMAL PRELIMINARY PERIOD

*I.Yu. Muryzina*

The impact of transplantation of cryopreserved placental tissue was studied in 22 patients with abnormal preliminary period by using the tests of pain sensations and personal and reactive anxiety, hormonal levels and computer-aided prediction of labour complications. The treatment was found to contribute to effective abolishment of preliminary pain sensations, to normalization of the central nervous system's function, autonomic reaction, uterine contractility, to reduction in pharmacological agent use and treatment's duration, accompanied by rapid cervical ripening and finished with better delivery.

**Key words:** abnormal preliminary period, cryopreserved placental tissue, normalization of prenatal activity.

## ДЕФОРМАЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНЕЛЛ, ВОЗНИКАЮЩАЯ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

*В.В. Бойко, В.П. Невзоров*

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

Приведены примеры деформации ядер и митохондрий, возникающие спонтанно при развитии различных патологических состояний. Электронно-микроскопическими исследованиями ультраструктурной организации мембранных структур ядер и митохондрий различных клеток в условиях течения патологического процесса выявлено наличие деформаций мембран. Последние сопровождаются как повышением электронной плотности их в участках наибольшего изменения конфигурации, так и локального разрыхления и очагового лизиса мембран.

**Ключевые слова:** ультраструктура, электронная микроскопия, хирургическая патология.

Взаимодействие электромагнитных полей и биологических объектов может быть описано с позиций квантовой биологии [1-8]. Значимыми параметрами биологических структур, таких как клетки и их ультраструктуры, являются масса биологического объекта, механическая объемная деформация и время ее развития [3, 9-12]. Эти параметры определяются путем скрупулезного рассмотрения известных явлений и свойств биологических объектов с учетом происходящих в них био-

механических эффектов под воздействием внешних силовых возмущений. Разработка универсальной математической квантово-биологической схемы позволяет эффективно моделировать естественные патологические процессы в организме человека, а также определять наиболее оптимальные алгоритмы лечения.

Изучение происходящих в «живых» объектах явлений показывает [9-11], что энергетическая компонента элементарной единицы

«живого» может быть представлена в виде суммы потенциальной и кинетической энергии

$$E = mg(dx) + \frac{(dm) \cdot (dx)^2}{(dt)^2},$$

где  $m$  и  $dm$  — масса и изменения массы объекта;

$dx$  — элементарная объемная деформация, рассчитываемая из

$$\frac{dv}{ds} = \frac{\text{объем}}{\text{площадь поверхности объекта}};$$

$dt$  — время деформации.

Целью настоящей работы было выявление особенностей деформации мембран ядер и митохондрий клеток организма человека в процессе развития патологических состояний.

**Материал и методы.** Выполнено электронно-микроскопическое исследование биоптатов патологически измененных тканей человека, взятых субоперационно. Гистологическую обработку кусочков ткани проводили по общепринятым методикам: использовали глютаральдегидную и осмиевую фиксацию; ткань заключали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит).

На ультраструктурном уровне ядра различных клеток должны сохранять в основном округлую форму, обусловленную действием сил поверхностного натяжения, при котором максимальный объем поддерживается минимальной поверхностью мембран, окружающих эти структуры. Вместе с тем существует понятие цитоскелета, то есть структур, поддерживающих характерную для данного типа клеток форму. Это положение, очевидно, распространяется и на форму внутриклеточных органелл и включений.

Несмотря на наличие сил поверхностного натяжения мембран, стремящихся придать внутриклеточным органеллам, ограничивающим некоторый объем цитоплазмы, сферическую форму, можно привести множество примеров, когда субклеточные структуры не сохраняют правильную форму. Отсюда следует предположение, что существуют некоторые силы, по величине значительно превосходящие силы поверхностного натяжения, которые поддерживают пространственное соотношение субмикроскопических структур, приспособивая последние к оптимальному выполнению присущих им метаболических функций.

Силы, приводящие к изменению типичной конфигурации внутриклеточных замкнутых мембранных образований, до настоящего времени не получили убедительного объяснения и продолжают оставаться предметом изучения, ибо именно этот феномен, возмож-

но, лежит в основе патогенеза различных патологических состояний. Весьма вероятно, что именно возникновение деформаций внутриклеточных мембран является первопричиной метаболических нарушений и пусковым механизмом развития любых видов патологии. Сама по себе любая деформация мембран влечет за собой перераспределение электрических зарядов на поверхности внутриклеточных мембран. Известно, что только на сферической и плоской поверхностях статический электрический заряд распределяется равномерно по всей поверхности. Любое изменение или деформация мембранной поверхности неизбежно влечет за собой изменение плотности электрического заряда, которая возрастает в местах наибольшей кривизны поверхности и уменьшается в местах, где радиус кривизны уменьшается.

Процессы транспорта макромолекулярных соединений, электролитов и воды через мембранные поверхности, а также их интенсивность находятся в зависимости от пространственного распределения электрических зарядов на внутренней и внешней поверхности элементарной мембраны.

В литературе приводятся многочисленные данные об изменении конфигурации внутриклеточных структур в процессе развития различных видов патологии. Морфологи, следуя традиционному описательному уровню исследования, отмечают в основном нарушения типичной формы гистоструктур. Однако на этот процесс необходимо взглянуть с другой точки зрения. В сущности любое изменение формы биологических структур есть не что иное, как деформация их мембранных компонентов. С этих позиций представляет интерес рассмотрение деформации ядер и других субклеточных структур различных органов, находящихся в условиях развития патологического процесса.

В лаборатории электронной микроскопии института выполнены микрофотографии различных органов больных, взятых субоперационно и относящихся к различным видам хирургической патологии, а также ткани экспериментальных животных после моделирования хирургической патологии.

На рис. 1, а приведено электронно-микроскопическое изображение ядра гепатоцита крысы в условиях длительной экспериментальной гиповолемии. В целом округлая форма ядра сохраняется. Однако наружная мембрана ядра образует множественные расширения перинуклеарного пространства, вызванные ее деформацией, которая значительно увеличивает поверхность наружного листа ядерной оболочки. Участки соприкосновения наружной и внутренней мембран ядра обладают высокой осmioфилией.

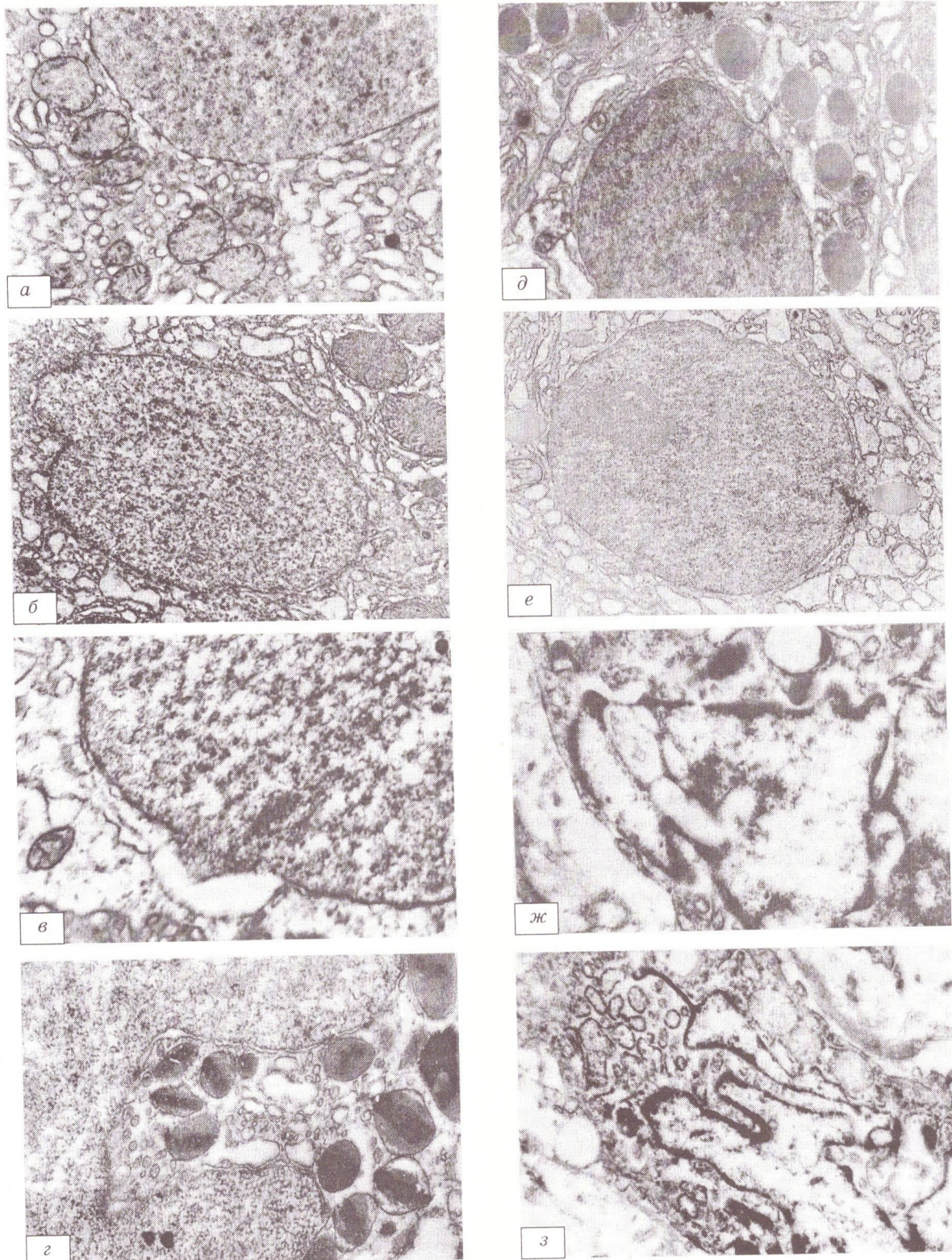


Рис. 1. Деформация мембран ядер клеток различных органов при развитии патологического процесса. Контрастировано цитратом свинца:

*a* — ядерная мембрана гепатоцитов при экспериментальной гиповолемии,  $\times 8\ 000$ ; *б* и *в* — гепатоцитов при ЖКБ,  $\times 9\ 000$  и  $8\ 000$ ; *г* — эозинофила при ЖКБ,  $\times 11\ 000$ ; *д* и *е* — панкреацитов при остром панкреатите,  $\times 7\ 000$  и  $9\ 000$ ; *ж* — ядерная мембрана атипичных клеток при раке прямой кишки,  $\times 6\ 000$ ; *з* — она же с электронно-плотным хроматином

В условиях желчнокаменной болезни в гепатоцитах печени больных (рис. 1, б) зачастую можно наблюдать деформацию ядерной мембраны, трактуемую патоморфологами как инвагинации ядерной оболочки. Степень инвагинации может быть различной. Встречаются очень глубокие деформации ядерной мембраны, когда значительные участки цитоплазмы вместе с цитоплазматическими органеллами оказываются почти полностью окруженными ядерной мембраной. При развитии желчнокаменной болезни достаточно часто можно наблюдать очаговые деформации ядерной мембраны гепатоцитов в виде выбухания и расслоения наружной и внутренней мембраны. В этих местах наблюдается лизис ядерной мембраны (рис. 1, в).

На рис. 1, г приведена микрофотография эозинофила с сильно деформированной ядерной мембраной. В участки деформации втягиваются значительные объемы цитоплазмы, содержащие секреторные гранулы, рибосомы и полисомы, а также цистерны гранулярной эндоплазматической сети. Участки ядерной мембраны, подвергшиеся деформации, сохраняют четко контурируемую структуру с локальной потерей целостности.

Ядра ацинарных клеток поджелудочной железы больных острым панкреатитом подвергаются мелкоочаговым деформациям (рис. 1, д), которые визуализируются на электронных микрофотографиях в виде неглубоких инвагинаций. Так же как и в гепатоцитах, при желчнокаменной болезни можно наблюдать очаговые отслоения ядерной мембраны в виде расширения перинуклеарного пространства. В местах расширений перинуклеарного пространства деформированная наружная мембрана ядер ацинарных клеток поджелудочной железы имеет очаги лизиса (рис. 1, е).

Наиболее ярко выраженным деформационным изменением ядерной мембраны подвергаются ядра клеток в процессе малигнизации. Так, атипичные клетки при раке прямой кишки приобретают причудливую форму с сильно деформированной ядерной мембраной (рис. 1, ж). Инвагинации последней распространяются практически на всю глубину ядра. В участках ядерной мембраны, подвергшихся наибольшей деформации, наблюдаются отложения электронно-плотного хроматина (рис. 1, з). Внутренние области матрикса ядра становились электронно-прозрачными.

Участки ядерной мембраны, подвергшиеся максимальной деформации (рис. 2, а), теряли типичную структуру, присущую элементарной мембране, разрыхлялись. Нередко можно было наблюдать очаговый лизис ядерной оболочки. В отдельных атипичных клетках наблюдаются деформации ядерной мем-

браны, приводящие к фрагментации ядра (рис. 2, б).

При пневмонии обнаруживается умеренно выраженная деформация ядер альвеоцитов II типа (рис. 2, в). На микрофотографии видны множественные неглубокие инвагинации ядерной мембраны, причем отдельные ее участки подвержены разрыхлению, в то время как другие обладают четко контурируемой структурой.

Деформации мембранных внутриклеточных структур подвергаются не только ядра клеток, но и отдельные органеллы, например, митохондрии. В гепатоцитах печени больных с хроническим калькулезным холециститом (рис. 2, г) наружные мембраны митохондрий сильно деформированы. Характерным при этом является увеличение электронно-оптической плотности мембран в области наибольшей деформации. Деформированные мембраны этих органелл имеют зоны локального лизиса и разрыхления (рис. 2, д).

При экспериментальной ишемии наблюдается деформация наружных мембран отдельных митохондрий кардиомиоцитов, вызывающая отслоение и лизис наружного лепестка митохондриальной оболочки (рис. 2, е).

В условиях моделирования затяжной пневмонии у кроликов в печеночных клетках появляются митохондрии с сильно деформированными не только наружными мембранами, но и кристами (рис. 2, ж). Наружные мембраны в зонах наибольшей деформации значительно разрыхлены, четко контурируемая структура, присущая им, исчезает. Эти участки мембран подвержены лизису.

В ацинарных клетках поджелудочной железы у больных с острым панкреатитом обнаруживаются сильно деформированные митохондрии. Деформации подвержены не только наружные мембраны митохондрий, но и кристы. В отдельных митохондриях кристы отеснены к перифериям органелл. Деформированные кристы приобретают очень высокую электронную плотность (рис. 2, з).

Описанные деформации мембран ядер и митохондрий, возникающие спонтанно при развитии различных патологических состояний, не могут быть объяснены с позиций взаимного механического влияния окружающих структур, как в ультраструктурной организации кардиомиоцитов. В последних конфигурация, например митохондрий, зачастую определяется сдавливающими их миофибриллами.

Таким образом, электронно-микроскопическим исследованием ультраструктурной организации мембранных структур ядер и митохондрий различных клеток в условиях течения патологического процесса выявлено наличие деформаций мембран. Деформации

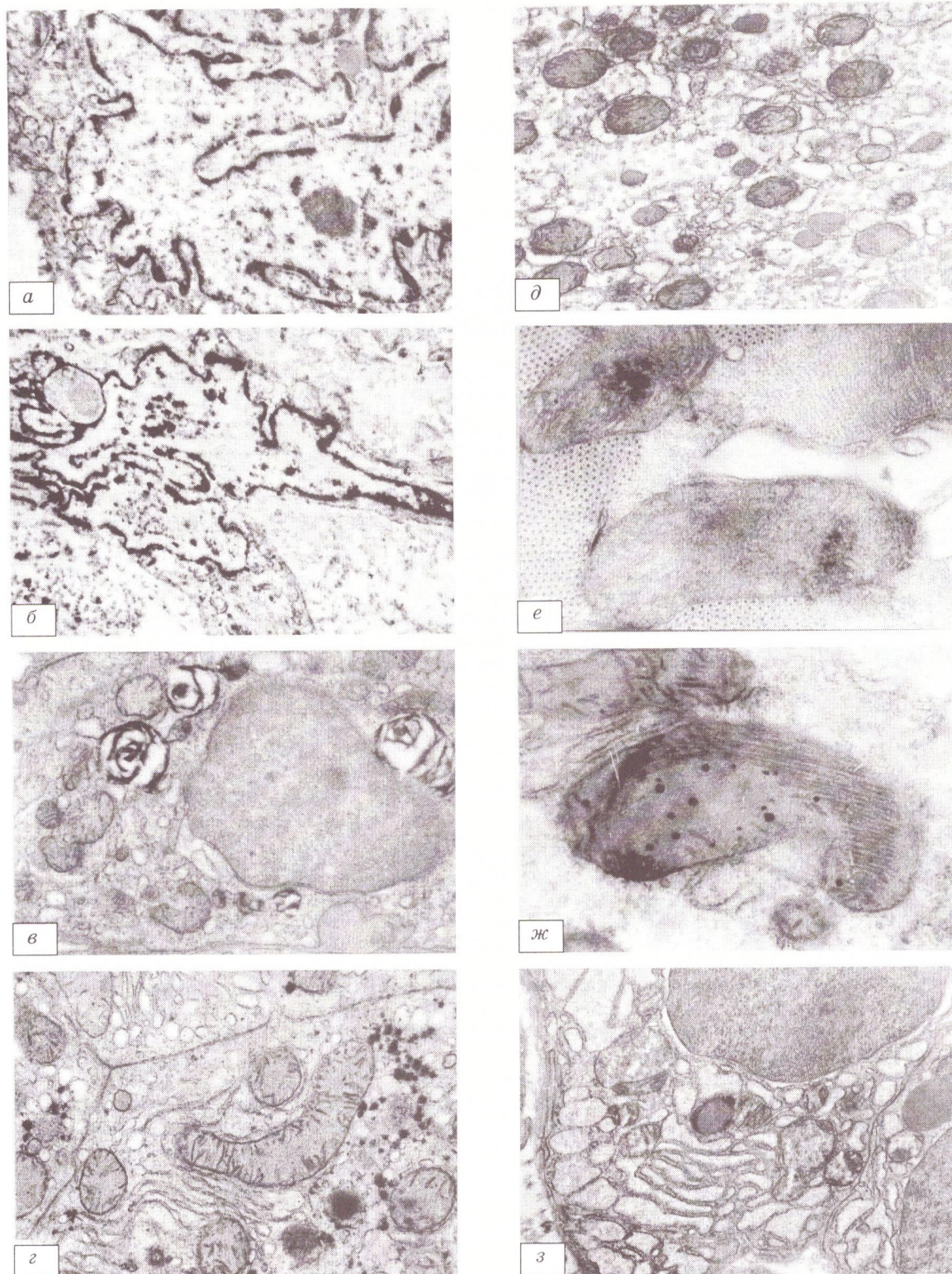


Рис. 2. Деформации мембранных структур клеток различных органов при развитии патологического процесса. Контрастировано цитратом свинца:

*a* и *б* — ядерная мембрана атипичных клеток при раке прямой кишки,  $\times 7\ 000$  и  $6\ 000$ ; *в* — альвеолоцитов II типа при пневмонии,  $\times 11\ 000$ ; *г* и *д* — мембраны митохондрий гепатоцитов при хроническом холецистите,  $\times 8\ 000$  и  $7\ 000$ ; *е* — кардиомиоцитов при ишемии,  $\times 11\ 000$ ; *ж* — гепатоцитов при затяжной пневмонии,  $\times 13\ 000$ ; *з* — панкреатоцитов при остром панкреатите,  $\times 11\ 000$

органелл сопровождаются локальным разрыхлением и очаговым лизисом мембран в участках наибольшего изменения конфигура-

ции. Причины, вызывающие деформационные изменения мембран, требуют дальнейшего изучения.

#### Список литературы

1. Бойко В.В. О квантованности биологических объектов при взаимодействиях с лазерными излучениями. Мат. VII Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта, 1996: 30–32.
2. Бойко В.В. Об антропии в биологических объектах. Мат. VIII Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 1997: 127.
3. Бойко В.В. Универсальный квантово-биологический подход в математическом моделировании гипер- и гипобиотических процессов человека: Новые информационные технологии. Мат. 4-й Междунар. науч. конф. «Теория и техника передачи, приема обработки информации». Харьков, 1998: 388–389.
4. Бойко В.В. Клеточное деление и биологический рост с позиций квантово-биологической теории. Мат. XII Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 1999: 34–36.
5. Бойко В.В. Варианты клеточных реакций при взаимодействии с электромагнитными полями. Мат. IX Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта-Харьков, 1997: 30–32.
6. Бойко В.В. Тканевые реакции при взаимодействии биологических объектов и электромагнитных полей в свете квантовых представлений. Мат. IX Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта-Харьков, 1997: 32–34.
7. Бойко В.В. Унификация клеточных параметров для описания квантово-биологических процессов. Мат. X Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 1998: 28–29.
8. Бойко В.В. Продолжительность клеточного цикла как характеристика первичных (стволовых) биологических объектов. Мат. X Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 1998: 30.
9. Пат. України № 99020706. Спосіб дозування енергетичного впливу на біологічний об'єкт. Бойко В.В., 1999.
10. Пат. України № 99020710. Спосіб визначення частоти електромагнітного впливу на біологічний об'єкт. Бойко В.В., 1999.
11. Пат. України № 99020711. Спосіб прижиттєвого визначення енергії біологічного об'єкту. Бойко В.В., 1999.
12. Пат. України № 99020724. Спосіб регуляції біологічних тканин. Бойко В.В., 1999.

#### ДЕФОРМАЦІЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ОРГАНЕЛ, ЩО ВИНΙΚАЄ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

**В.В. Бойко, В.П. Невзоров**

Наведено приклади деформації ядер і мітохондрій, що виникає спонтанно під час розвитку різних патологічних станів. Електронно-мікроскопічними дослідженнями ультраструктурної організації мембранних структур ядер і мітохондрій різних клітин в умовах перебігу патологічного процесу виявлено наявність деформацій мембран. Останні супроводжуються як підвищенням електронної щільності їх в ділянках найбільших змін конфігурації, так і локального розпушення та осередкового лизису мембран.

**Ключові слова:** ультраструктура, електронна мікроскопія, хірургічна патологія.

#### DEFORMATION OF INTRACELLULAR ORGANELLAS APPEARING IN PROCESS OF DEVELOPMENT OF DIFFERENT PATHOLOGICAL PROCESS

**V. V. Boyko, V. P. Nevzorov**

The example of deformation of nuclear membranes and mitochondrions appearing spontaneous by the development of different pathological conditions are shown. The electronic-microscopical examination of ultrastructural organization of the nucleus of membrane structures and mitochondrions of different cells in conditions of pathological process course reveal presents of membrane deformation. The last ones are accompanied as by increase of their electronic density in the places of the most configuration change so local loosening and focal membrane lysis.

**Key words:** cell ultrastructure, electronic microscopy, surgery pathology.

## ТЕРАПІЯ

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МОЛСИДОМИНА  
НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ  
И ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ*О.Д. Кучеренко**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты обследования 31 больного стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом II типа в динамике лечения молсидоминном. Под влиянием лечения молсидоминном антиангинальный эффект был достаточно выраженным у 74,2 % больных: увеличивалась толерантность к физической нагрузке, отмечалась положительная динамика эхокардиографических показателей, снижалось общее периферическое сосудистое сопротивление. Не отмечено отрицательного влияния препарата на показатели углеводного обмена.

**Ключевые слова:** стенокардия, сахарный диабет, молсидомин, кардиогемодинамика.

В настоящее время не подвергается сомнению важность проведения лечения, направленного на предупреждение приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Это особенно важно для больных, страдающих ИБС и сахарным диабетом (СД) II типа, у которых коронарный атеросклероз протекает особенно тяжело [2]. Для предупреждения приступов стенокардии традиционно применяют препараты из группы нитроглицеридов [3]. Применение нитратов у таких больных часто приводит к быстрому развитию толерантности из-за окислительного стресса, роль которого в развитии атеросклеротических сосудистых поражений у больных этого профиля особенно велика [4]. Неудивительно поэтому, что наряду с органическими нитратами применяются и другие вазодилататоры, в частности молсидомин, толерантность к которому не развивается даже при длительном применении [5, 6].

**Материал и методы.** В динамике лечения молсидоминном обследован 31 больной стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и с компенсированным СД легкой или средней тяжести (19 мужчин и 12 женщин). Средний возраст больных (54,3±2,5) года. Стенокардия напряжения II ФК была у 16 (51,6 %) из них, III ФК — у 15 (48,4 %). Ранее перенесли ин-

фаркт миокарда в сроки от 6 мес до двух лет 12 больных.

Молсидомин (препарат корватон-форте, одна таблетка которого содержит 4 мг) назначали больным в дозе по 4 мг два раза в сутки. При недостаточном эффекте спустя неделю корватон-форте назначали по 4 мг три раза в сутки. Лечение препаратом проводили открытым способом без назначения плацебо. Продолжительность лечения составила 6 нед. Среди обследованных лиц не было больных, страдающих гипертонией, застойной недостаточностью кровообращения.

До исследования и спустя 6 нед после него больным проводили тест с динамической физической нагрузкой на велоэргометре и УЗИ. Оценка эффективности лечения молсидоминном основывалась на изучении частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), выраженности и характера изменений ЭКГ в покое и при физической нагрузке, динамики показателей, характеризующих состояние сократительной функции миокарда. Тест с физической нагрузкой прекращали при появлении загрудинных болей, ишемических изменений на ЭКГ, достижении субмаксимального нагрузочного уровня.

**Результаты и их обсуждение.** Антиангинальный эффект лечения молсидоминном был дос-



таточно выраженным у 23 больных (74,2 %). Препарат оказался недостаточно эффективным у 8 больных (25,8 %): 6 — со стенокардией напряжения III ФК (19,4 %) и 2 — II ФК (6,4 %). Этим больным в дополнение к корватону назначали антагонисты кальция или  $\beta$ -адреноблокаторы. В динамике лечения у них не отмечалось значительного урежения приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке практически не возросла.

У остальных больных на фоне лечения корватонем (табл. 1) отмечалось урежение приступов стенокардии — частота в среднем снизилась на 72,4 %. При этом существенно снизилось потребление таблеток нитроглицерина. Снижение числа приступов стенокардии сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке. Так, значительно возросли мощность пороговой нагрузки и общий объем выполненной работы на велоэргометре; ЧСС в покое достоверно не изменилась. При этом АДс и АДд в динамике лечения имели тенденцию к снижению, но различия оказались статистически недостоверными (табл. 1).

По данным эхокардиографии, лечение молсидоминем приводило к достоверному

уменьшению конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО), табл. 2. При этом в динамике лечения не отмечено значимого изменения ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ), степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка (%  $\Delta S$ ). Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ( $V_{cr}$ ) после проведенного лечения имела тенденцию к увеличению, но различия не достигли статистической значимости. В динамике терапии было выявлено достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Среди побочных эффектов при приеме молсидомина чаще всего наблюдалась головная боль различной интенсивности. Она имела место у 14 больных (45,2 %) и в большинстве случаев проходила самостоятельно в течение 6–11 дней на фоне регулярного приема лекарственного средства. У двух больных (6,5 %) возникло головокружение, общая слабость. Но в целом можно отметить, что переносимость препарата была удовлетворительной. Не отмечено отрицательного влияния препарата на показатели углеводного обмена.

Таблица 1. Влияние молсидомина на клиническое проявление стенокардии, некоторые показатели кардиогемодинамики, толерантность к физической нагрузке у больных ИБС и СД II типа

Показатель	Значения показателей		p
	до лечения	после лечения	
Частота приступов стенокардии в неделю	19,2±1,6	5,3±0,8	<0,05
Количество таблеток нитроглицерина в неделю, шт.	20,2±2,3	5,1±0,9	<0,05
Толерантность к физической нагрузке:			
общий объем выполненной работы, кГм	1296,1±98,4	2003±112,9	<0,05
мощность пороговой нагрузки, Вт	38,2±4,3	54,5±5,1	<0,05
ЧСС в покое, уд/мин	70,3±3,2	75,4±5,3	>0,05
АДс в покое, мм рт. ст.	129,4±5,9	119,6±4,4	>0,05
АДд в покое, мм рт. ст.	73,8±6,1	63,2±2,9	>0,05

Таблица 2. Влияние молсидомина на показатели центральной кардиогемодинамики у больных ИБС и СД II типа

Показатель	Значения показателей		p
	до лечения	после лечения	
КСО, см <sup>3</sup>	63,5±3,1	55,4±2,5	<0,05
КДО, см <sup>3</sup>	124,8±4,1	112,9±3,1	<0,05
УО, см	60,9±5,4	57,5±4,3	>0,05
ФВ, %	48,95±4,9	50,93±4,7	>0,05
% $\Delta S$ , %	25,49±2,5	26,53±3,3	>0,05
$V_{cr}$ , с <sup>-1</sup>	0,96±0,04	1,02±0,07	>0,05
ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1849,6±100,2	1568,7±94,3	<0,05

Полученные данные согласуются с результатами исследований [5, 6]. Согласно нашим данным, у больных ИБС и СД II типа основным механизмом действия препарата является снижение венозного возврата к сердцу, то есть снижение преднагрузки. Таким путем молсидомин способствует повышению функциональной способности миокарда, увеличению коронарного резерва.

#### Выводы

Применение молсидомина (корватона) у больных стенокардией и сопутствующим СД II типа достаточно эффективно. Об этом свидетельствует урежение приступов стенокардии, уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина, увеличение толерантности к физической нагрузке. Положи-

тельная клиническая динамика сопровождалась улучшением кардиогемодинамических показателей: уменьшением объемов левого желудочка в систолу и диастолу, снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Препарат не оказывал выраженного влияния на динамику ударного объема, фракции выброса; мало менялись степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда. Не отмечено существенно изменения ЧСС и АД как систолического, так и диастолического. Таким путем молсидомин, снижая венозный возврат к сердцу, способствует повышению функциональной способности миокарда, увеличению коронарного резерва.

#### Список литературы

1. Оценка антиангинальной эффективности новых лекарственных форм полсидомина — корватона-форте и корватона-ретарда. Рабочая группа многоцентрового исследования. Программа наблюдения за клиническим применением препарата корватон (молсидомин). Клин. фармакол. и терапия 1996; 5, 3: 57–59.
2. Ефимов А.С., Скоробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Кукушкин С.К., Шапарин В.М., Манашкина Е.М., Берзак Н.В. и др. Новые лекарственные формы молсидомина корватон-форте и корватон-ретарда и их антиангинальная эффективность у больных стенокардией. Тер. архив 1996; 68, 1: 29–30.
4. Метелица В.И. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М., 1999. 262 с.
5. Шеварц Г. Корватон-защита от ишемии и профилактика тромбоза. Клин. фармакология и терапия 1993; 4: 56–60.
6. Bassenge E., Holtz J., Kolin A. Wirkung von Molsidomin auf Koronariderstand und Venöses System. Neue Aspekte zur Therapie der Ischämischen Herzerkrankung, 3 int. Molsidomin-symposium, 1982. 302 p.

#### ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МОЛСИДОМІНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ СТЕНОКАРДІЇ І ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ О.Д. Кучеренко

Представлені результати обстеження 31 хворого стабільною стенокардією напруги і цукровим діабетом II типу в динаміці лікування молсидоміном. Під впливом лікування молсидоміном антиангінальний ефект був досить вираженим у 74,2 % хворих: збільшувалась толерантність до фізичного навантаження, відзначалася позитивна динаміка ехокардіографічних показників, знижувався загальний периферійний судинний опір. Не відзначено негативного впливу препарату на показники вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** стенокардія, цукровий діабет, молсидомін, кардіогемодинаміка.

#### INFLUENCE OF MOLSIDOMINUM ON CLINIC OF STENOCARDIA AND PARAMETERS CARDIOHEMODYNAMICS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS

**O.D. Kucherenko**

The results of examination of the 31 patients with angina pectoris and diabetes mellitus which were treatment by molsidominum were submitted. The antianginal effect of molsidominum was expressed in 74,2 % patients: the increase of a tolerance to stress tests, positive dynamics of echocardiography indexes and decrease of peripheric resistance. Is not marked of negative influence of the drug of carbohydrate metabolism.

**Key words:** angina pectoris, diabetes mellitus, molsidominum, cardiohemodynamics.