

Міністерство освіти і науки України ISSN 0453-8048

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

494/2000

Медицина



МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ ISSN 0453-8048

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 494

МЕДИЦИНА  
Випуск 1

ХАРКІВ  
2000

Вісник містить статті, присвячені актуальним проблемам сучасної медицини  
Вестник содержит статьи, посвященные актуальным проблемам современной медицины.

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблунський, д-р мед. наук, проф.  
О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф. (Україна)	О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф. (Україна)
Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф. (Україна)	О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф. (Україна)	М.І. Хвисьюк, д-р мед. наук, проф. (Україна)
А.Б. Малишев, канд. біол. наук, ст. наук. співр. (Україна)	С.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф. (Україна)

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р філос., проф. (США)	О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)
А. Ауберт, д-р філос., проф. (Бельгія)	І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф. (Україна)
В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)	П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф. (Росія)
В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф. (Україна)	Л.Т. Малаєва, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)
В. Вертелицький, проф. (США)	Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)
А.Д. Візір, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)	О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України (Україна)
В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України (Україна)	В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф. (Україна)
Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф. (Україна)	О.М. Папіташвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)
І.І. Залюбовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., член-кор. НАН України (Україна)	В.Г. Пасинок, канд. пед. наук, доц. (Україна)
І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф. (Україна)	М.М. Попов, д-р мед. наук, проф. (Україна)
В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф. (Україна)	Ю.С. Сапа, д-р мед. наук, проф. (Україна)
П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф. (Україна)	В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф. (Україна)
	Г. Хуттен, д-р філос., проф. (Австрія)
	Юнер Тан, д-р філос., проф. (Туреччина)

Відповідальний секретар – *А.Б. Малишев*, канд. біол. наук, ст. наук. співр.

Друкується згідно з рішенням Вченої ради Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Адреса редакційної колегії: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 20,  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,  
факультет фундаментальної медицини, тел./факс (0572) 30-24-55; 45-74-50,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 4063

Збірник наукових праць

© Харківський національний університет  
ім. В.Н. Каразіна

# З М І С Т

*Яблучанський М.І.*  
ФАКУЛЬТЕТ ЯК ФАКУЛЬТЕТ? НІ, ЗНАЧНО КРАЩІЙ!

*Грищенко О.В., Лахно І.В.*  
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

*Babijchuk V.G.*  
PERMEABILITY OF BLOOD BRAIN BARRIER FOR CARDIOTROPIC SUBSTANCES UNDER HYPOTHERMIA AND HYPERTENSION

*Chmilenko F.A, Sapa Yu.S., Chmilenko T.S., Kharun M.V.*  
THE POLYVINYLPIRROLIDONE CONTENT CONTROL IN DRUGS AND BIOLIQUIDS

*Dzuba V.N., Nikitchenko Yu.V., Shmonina T.A.*  
ISCHEMIA EFFECT ON ATPase ACTIVITY OF HEART MITOCHONDRIA IN YOUNG AND OLD RATS

*Godlevsky L.S., Shandra A.A., Brusentsov A.I., Barnyak E.M., Mazko A.M., Mandel A.V., Zhylynskaya A.V., Oleynik A.A.*  
EEG PECULIARTITIES AND KINDLED SEIZURES UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

*Grebeniuk L.A., Popkov A.V., Shchurov V. A.*  
THE VARIETY OF FACTORS THAT INFLUENCE THE BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE LIMB SKIN DURING LENGTHENING

*Лахно І.В.*  
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РОДОВЫХ СХВАТОК

*Максименко Е. Г., Савченко В.Н.*  
УРОВЕНЬ ТРИПТОФАНА И СЕРТОНИНА В УСЛОВИЯХ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Мойбенко А.А., Сокрут В.Н., Швиренко І.Р., Яблучанский Н.І.*  
СУБСТАНЦИЯ Р И БЕТА-ЭНДОРФИНЫ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

*Moroz V.A., Starenkiy V.P.*  
RHEABILITATION RESULTS OF PATIENTS WITH ACCIDENT RADIATION INJURIES

*Савченко В.Н., Максименко Е.Г.*  
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ И СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ

*Стрижельчик Н.Г.*  
ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*Тамм Т.І., Бардюк А.Я., Говоруха Т.П., Репин Н.В.*  
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТЕ И КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

*Taran G.I.*  
MORPHOMETRICAL CHANGES OF DUPLEX KIDNEYS IN CHILDREN IN DIFFERENT DEGREE OF URODYNAMICS INFRINGEMENT AND WITHOUT URODYNAMICS INFRINGEMENT

*Vysekantsev I.P., Kadnikova N.G., Martsenyuk V.F.*  
THE ANALYSIS OF VIABILITY EVALUATION METHOD FOR MICROORGANISM CELLULAR FORMS AFTER CRYOPRESERVATION

*Захарченко Ю.Б.*  
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАЗОБИЛИАРНОГО ДРЕНАЖА

*Мартимьянова Л.А., Макиенко Н.В.*  
ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИФІЛІС, ПЕНІЦИЛІНОМ G (ВОІСНЕМІЕ)

*Малий В.П., Полукчи О.К., Нартов П.В.*  
УСТОЙЧИВОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ В ПЯТИМИНУТНЫХ ИНТЕРВАЛАХ ИЗМЕРЕНИЙ

*Stepanov A.V.*  
HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DURING SESSION OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY

*Феськов О. М.*  
ВИКОРИСТАННЯ ПРИМОЛЮТ-НОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДО- КРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЕНДОМЕТРІЇ

*Хворостов Е.Д., Цивенко А.И., Бычков С.А.*  
ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

*Vakulenko I.P., Momot N.V., Savchenko E.A.*  
ULTRASOUND AND COMPUTER TOMOGRAPHY IN STAGING OF PANCREATIC CARCINOMA IN PATIENT WITH CHRONIC PANCREATITIS

*Яблучанский Н.И., Каменская Э.П.*  
У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СОЧЕТАНИЕ МЕТОПРОЛОЛА И КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ В СУММАРНО МЕНЬШИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

## ФАКУЛЬТЕТ ЯК ФАКУЛЬТЕТ? НІ, ЗНАЧНО КРАЩИЙ!

(історичний нарис)

Яблучанський М.І.

Декан факультету фундаментальної медицини

Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Із здобуттям Україною незалежності відновилися освітянська діяльність Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна в медицині. Історичні корені і сучасний стан підготовки лікарів в університеті – тема статті. Головна ідея – медична освіта в Україні має повернутися до освітянського середовища. Конфлікт інтересів, коли в одному секторі концентруються медична освіта й охорона здоров'я, вичерпується. Виграють усі, перш за все пересічні громадяни. Значить, країна в цілому.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** історія, медицина

### ІСТОРИЧНІ КОРЕНІ

Корені факультету - це корені Університету. При його відкритті, яке відбулося 17 січня 1805 року, серед перших чотирьох факультетів було відділення лікарських і медичних наук [1]. Наш університет, який минулого року набув статусу національного і став носити ім'я його засновника В.Н. Каразіна, - один з найстаріших і найсильніших в Україні та Європі. Отже, і його медичний факультет також. Усім, хто працює та навчається на факультеті, є чим пишатися!

### ЕТАПИ СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТКУ ФАКУЛЬТЕТУ

У розвитку факультету простежуються два етапи. Перший, як і університету, від заснування до 1920 р. У 1920 р. більшовиками по всьому СРСР університети, професура яких не підтримала радянську владу, були закриті, а на їх місці виникло багато роздіблених фахових закладів вищої освіти. Відтоді не стало й університетського медичного факультету. Другий етап розпочинається 1992 р., коли із здобуттям Україною незалежності розпочалося її демократичне відродження і стало можливим відновлення визнаної цивілізованим світом класичної університетської медичної освіти [2].

#### ПЕРШИЙ ЕТАП (1805 – 1920 рр.)

Перший етап складається з чотирьох періодів. В основу періодизації покладені університетські Статути 1805, 1835, 1863 та 1884 рр. [1].

*Перший період (Статут 1805 р.)*

У перший період відділення, яке потім було назване медичним факультетом, складалося з 6 кафедр (1 - анатомії, фізіології і судово-лікарської науки, 2 - патології, терапії і клініки, 3 - хірургії, 4 - пологової майстерності, 5 - скотолікування, 6 – лікар-

ського речовинослів'я, фармації і лікарської словесності). Становлення факультету спочатку проходило повільно. Анатомічний театр і кабінет були відкриті у 1806 р., хірургічна і терапевтична клініки, обидві на 6 ліжок - тільки в 1814 р. Акушерська клініка відкрилася в 1829 р. і мала спочатку 4 ліжка.

Першим деканом був Г.С. Шумлянський, а першими викладачами - А.І. Блюменталь, О.П. Богородицький, М.П. Болгаревський, Г.Ф. Брандейс, П.О. Бутковський, Л.О. Ванноті, О.С. Венедиктов, І.О. Гнідич, Я.Н. Громов, В.Ф. Дрейсіг, Т.С. Іллінський, А.Я. Калькау, І.Д. Книгін, І.П. Каменський, С.Г. Колумна-Вігура, Г.Г. Корітарі, В.Х. Крігер, Ф.В. Пільгер, І.М. Рейпольський, Х.А. Екеблад, С.Г. Шумлянський.

Наступними Статутами вносилися зміни і доповнення в програму навчання, збільшувалася кількість кафедр, змінювалися методи і форми добору і підготовки викладачів, створювалися бази для викладання, змінювалися методика навчального процесу і форми контролю знань студентів. У нових Статутах університету враховувалися стан і рівень медичної науки у відповідний період. "Енциклопедизм" викладання першої половини XIX сторіччя поступово змінюється спеціальними дисциплінами, викладання ведуть підготовлені у відповідних галузях професори і доценти.

*Другий період (Статут 1835 р.)*

В другий період факультет складався з 10 кафедр. Кафедру анатомії названо кафедрою анатомії людського тіла, на кафедрі фізіології вивчався курс порівняльної анатомії. Були створені кафедри сімейної і приватної патології. Кафедру хірургії поділено на хірургію теоретичну і хірургію операційну з очними хворобами і хірургічною клінікою. На кафедрі пологової майстерності розпочалося викладання курсу "жіночі хвороби і захворювання у немовлят".

На кафедрі судової медицини викладалися також дисципліни: медична поліція, історія і література медицини, енциклопедія і методологія.

#### *Третій період (Статут 1863 р.)*

Статут 1863 р. передбачав в університеті 17 кафедр на медичному факультеті. Відкрилися кафедри гістології й ембріології, медичної хімії і фізики, патологічної анатомії, загальної патології, фармакології, факультетської і госпітальної клініки, хірургії і терапії.

#### *Четвертий період (Статут 1884 р.)*

У четвертий період кількість кафедр на факультеті сягає 24, в тому числі широко представлені кафедри клінічного напрямку - нервових і душевних хвороб, офтальмології, дитячих хвороб, дерматології і венерології, ін. У цей час тимчасово функціонувало вже чотири клініки - терапевтична, хірургічна, акушерська й офтальмологічна. Довгий час вони не мали спеціальних приміщень і розташовувалися у невеликому флігелі в подвір'ї університету та приватних наукових будинках. У 1896 р. було побудовано клініки на 155 ліжок (замість 75). Будівництво дитячої клініки розпочалося лише в 1912 р.

### **МЕТОДИКА ВИКЛАДАННЯ**

Методика викладання на факультеті постійно удосконалювалася. Спершу єдиною формою викладання були лекції, що читалися, майже завжди, на основі записок, зміст яких роками не змінювався. Згодом були запроваджені практичні і семінарські заняття. Кількість практичних занять особливо зросла з відкриттям хірургічної, терапевтичної, акушерської та інших клінік. У матеріалах факультету є свідчення, що факультетська Рада живо цікавилася організацією і проведенням практичних занять студентів та із задоволенням відзначала їх корисність, а також інтерес і активність студентів, що незмінно виявлялися на заняттях. У звітах про діяльність факультету є цифри, що свідчать про кількість виконаних студентами операцій, прийнятих пологів, обстежених амбулаторних хворих, вчинених розтинів трупів.

### **КОНТРОЛЬ ЗНАТЬ СТУДЕНТІВ**

Факультет тримав під постійним контролем знання студентів. Судячи з матеріалів, що збереглися, основною формою контролю вже в той час були іспити. Особливе значення мали напівлікарські і випускні іспити. Перші склалися при переході з II на III курс і включали анатомію, гістологію з ембріологією і хімію. Значущість цих іспи-

тів визначалася тим, що студент, який склав їх, отримував офіційне звання "кандидата медицини" і право бути помічником лікаря. Факультет звертав увагу на надто велику кількість перескладань іспитів і обмежував їх (не більше трьох). Складання випускних іспитів відбувалося в комісії, голову якої призначав Міністр освіти. Члени комісії затверджувалися за представництвом її голови. Випускники отримували звання лікаря.

Перші випускні іспити відбулися в 1815 р. Було дозволено складати ці іспити екстерном. Факультет встановив і спеціальні іспити на звання хірурга, акушера, головного лікаря. Проводилися також іспити на звання аптекаря, провізора, дантиста, аптекарського помічника.

Кількість і склад дисциплін на випускних іспитах були неоднаковими в різні періоди. До екзаменів входили теоретичні і практичні завдання. З 1884 р. державна екзаменаційна комісія прийняла 15 випускних іспитів.

### **КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД СТУДЕНТІВ**

Хоча прийом студентів на факультет був оголошений на рік його відкриття, систематичні заняття розпочалися лише в 1811 р. До складу студентів факультету спочатку приймали виключно осіб дворянського походження. Лише в кінці 50-х років було дозволено вступати на факультет випускникам духовних семінарій. За перший період факультет підготував 290 лікарів. У другий період кількість студентів, зарахованих щорічно на факультет, досягає 100 і до кінця існування його вона перевищує 200 чоловік. Збільшуються і випуски лікарів, проте кількість осіб, які закінчували факультет, кожного року за цей період не досягає 60. У подальшому кількість студентів на факультеті значно зростає і до 100-річчя університету він вже мав загалом 899 студентів. Кількість випускників у різні роки третього періоду коливається від 33 до 190 чоловік. Чималий "відсів" студентів був пов'язаний і з їх відсутністю на іспитах та іншими причинами. На першому етапі існування факультет підготував понад 6000 лікарів.

### **НАУКОВА РОБОТА**

Початок наукової роботи на факультеті поклав перший декан, професор хірургії С.Г. Шумлянський. У 1806 р. він опублікував один з перших своїх творів "Изяснение действия на тело человеческое минеральных вод в Полтавской губернии". У цьому ж році він виступив на університет-

ському зборі з промовою "О физических способах жизни". В 1813 р. С.Г. Шумлянський разом з професором анатомії, фізіології і судової медицини І.Д. Книгіним опублікував "Краткое наставление, как предохранить себя от примитивных болезней простыми общедоступными средствами".

У період становлення факультету науковим дослідженням приділялося мало уваги, але вже з другої половини XIX сторіччя ситуація суттєво змінюється. Починають виходити перші наукові праці, публікація яких у майбутньому стає систематичною. У третій період діяльності факультетом було видано майже 130 наукових робіт, включаючи монографії. Надалі кількість публікацій зростає, принаймні в 4 рази.

Чимала частина наукових робіт носила характер дисертацій на здобуття вченого ступеня доктора медицини. Захист дисертацій, який розпочався на факультеті у 1826 році був систематичним. Дисертації публікувалися і широко розповсюджувалися. З 1884 р. щороку до захисту подавалося до 9 дисертацій. На факультеті працювали видатні діячі медичної науки. Імена патолога Д.Ф. Лямбля, хірургів В.Ф. Грубе, М.П. Грінклера, акушера І.П. Лазаревича, офтальмолога Л.Л. Гіршмана, фізіолога В.Я. Данілевського В.Я. та інш. увійшли в історію медицини.

## **ФАКУЛЬТЕТ І НАУКОВІ ТОВАРИСТВА**

Важливу роль у розвитку науки в Харківському університеті відігравали наукові товариства. У листопаді 1812 р. Міністерство освіти затвердило "Статут Харківського товариства наук". Товариство, яке складалося з відділення словесності і відділення природничих наук, вивчало лікарську справу. Це товариство проіснувало до 1830 р. У 1872 р. було створено "Товариство дослідних наук", яке поділилося в 1873 р. на фізико-хімічну і медичну секції. В 1893 р. медична секція виділилася в самостійне "Товариство наукової медицини і гігієни", керівниками якого були І.К. Зарубін і Л.Л. Гіршман. У 1912-1914 рр. утворилися хірургічне товариство та товариство дитячих лікарів.

Факультет був ініціатором організації Харківського наукового медичного товариства, одного з найбільших у Росії, колишньому СРСР і в сьогоденній Україні. Його першим президентом став проф. Д.Ф. Лямбль, а головою - проф. В.Ф. Грубе, обидва співробітники факультету. Університет і його факультет дали путівку в життя майбутнім вченим із світовим ім'ям. Тут отримав вищу освіту і ще в студентські роки розпочав нау-

кову діяльність лауреат Нобелівської премії І.І. Мечников.

## **БІЛЬШОВИЗМ АБО ЧОМУ ФАКУЛЬТЕТУ НЕ СТАЛО**

Четвертий період першого етапу закінчується 1920 р., коли на виконання інструкції Наркомосу УРСР (Україна входила до складу СРСР) університети в країні було розформовано "як найконсервативніші носії старих форм вищої освіти". Дійсною ж причиною було негативне ставлення університетської професури до нової радянської влади.

Як результат, виведення медичного факультету зі складу університету та об'єднання з жіночим медичним інститутом, який існував до цього при Харківському медичному товаристві, що поклато початок Харківській медичній академії, реорганізуваній у 1921 році в Харківський медичний інститут і перейменованій у 1994 році в Харківський медичний університет. Але зв'язок його з Alma Mater на цьому призупинився.

У 1933 р. більшовики схаменулися. Університети відродилися але не в повному складі. Так на довгі часи в Україні було поховано університетську медичну освіту в її класичному розумінні [2].

Сьогодні підготовка лікарів в Україні, як і в інших країнах колишнього СРСР, переважно відбувається у вищих навчальних закладах Міністерства охорони здоров'я (МОЗ). Її відірваність від університетської освіти в справжньому розумінні цього поняття призводить до відомих негативних наслідків. Відставання нашої медицини, тепер вже і практичної, запрограмоване було ще у період утворення СРСР саме згадуваним актом.

Біда в тому, що МОЗ собі замовляє і себе контролює в підготовці лікарських кадрів. Звідси - добре знаний конфлікт інтересів. Україна має його вирішити шляхом повернення усієї освіти під крила Міністерства освіти і науки.

Це не просте політичне рішення є однією з важливих складових реформи центральних органів виконавчої влади країни, а його втілення чи невтілення в життя - це перевірка на демократичну зрілість нашого суспільства.

## **ДРУГИЙ ЕТАП (З 1992 Р.)**

20 листопада 1992 р. Міністерство освіти (МО) України своїм Наказом за №185 доручило університету відновити підготовку фахівців з медицини з наданням їм права лікувальної діяльності. Клопотання про відкриття факультету порушила адміністрація



Харківської області за підтримки провідних вчених, а також низки харківських науково-дослідних інститутів, перш за все медико-біологічного профілю.

У березні 1993 р. в університеті було відкрито факультет фундаментальної медицини (ФФМ), на якому розпочалася підготовка спеціалістів з лікувальної справи за III рівнем з ліцензованим обсягом 60 студентів на кожен рік навчання. Розпочався другий етап підготовки лікарів в університеті. З вересня 1999 р. факультет став також готувати бакалаврів з лабораторної діагностики з ліцензованим обсягом 25 студентів на рік.

Факультет, в якому сьогодні більша половина студентів навчається на умовах індивідуального контракту, не тільки фінансує себе, але й дає прибуток університетові та державі.

Які переваги навчання надає студентові наш університет? По-перше, гарантується висока якість освіти, адже він має можливість отримувати знання з різноманітних наук не на маленьких кафедрах, а на потужних у науково-технічному плані, факультетах. Так, з біології наші студенти отримують знання на біологічному, з фізики на фізичному, з математики на математичному, з хімії на хімічному, з іноземних мов та української мови на мовних, з соціології - на соціологічному, з історії на історичному факультетах. І лише медичні науки представлені медичним факультетом.

Ще одна перевага у нашого студента - можливість одночасно отримати ще одну університетську освіту шляхом паралельного навчання на двох факультетах. Було б бажання. Університет пропонує студентові поряд з медичною отримати одну з інших університетських дисциплін, за бажанням, на економічному, механіко-математичному, радіофізичному, фізико-технічному, біологічному, соціологічному та ін. факультетах. У наступному 2000/2001 навчальному році університет випускає спеціалістів з двома дипломами одночасно – лікаря і менеджера організацій. Іншими словами, одночасно лікаря і економіста. І це лише перший крок.

Ядром відродженого медичного факультету став біологічний. Медичний факультет утворився з відкриттям кафедри загальної і медичної біофізики та загальної і медичної психології, що були передані цим факультетом. Тоді ж частину (24) студентів перевели з біологічного факультету і вони почали вивчати лікувальну справу. На сьогодні на шести курсах факультету за цією спеціальністю навчається близько 300 студентів, у тому числі більше половини - на умовах

індивідуального контракту, як з України, так і Росії, країн Близького Сходу, Азії, Африки і Латинської Америки.

Факультет користується підтримкою адміністрації, інших факультетів і НДІ університету, співпрацює з ними. Для гуманітарної і фундаментальної підготовки студентів університет надає слухачам факультету свої аудиторії. Спеціальну підготовку студенти отримують під час навчання і практичних занять у Харківській медичній академії післядиплої освіти, НДІ медично-біологічного профілю міста. Клінічними базами підготовки студентів на факультеті є також ЦКЛ № 5 Укрзалізниці, Клінічна лікарня № 1 південної залізниці та інші. Лікувальні заклади. Факультет разом з ЦКЛ № 5 став одним з засновників Інституту практичної кардіоневрології. Він співпрацює зі створеним у 1997 р. на базі університету НДІ застосування лазерів у біології і медицині.

Велику допомогу факультету при його організації надав Донецький медичний інститут, що став з 1994 р. Університетом, і особисто його ректор - професор В.М. Козаков. Бібліотека цього інституту передала Харківському університету для потреб факультету підручники з фундаментальних медичних спеціальностей в достатній кількості. Кафедра анатомії людини подарувала анатомічні препарати. Багато інших кафедр поділилися своїми науковими розробками.

На сьогодні на факультеті функціонує шість кафедр: комп'ютерних технологій і математичного моделювання в медицині; загальної і клінічної патології; загальної і клінічної імунології і алергології; внутрішніх хвороб; хірургічних хвороб; педіатрії, акушерства і гінекології.

Наукові дослідження, присвячені найсучаснішим проблемам теоретичної і клінічної медицини, носять комплексний характер і користуються перевагами класичного університету. Приклади – медико-археологічні дослідження у співдружності з істориками, вивчення біомеханіки та автономної нервової регуляції кровообігу з математиками, органозберігаючі хірургічні технології з фізиками та ін. Факультет - розробник новітніх технологій терапевтичного та хірургічного лікування хворих, імунологічної та морфологічної діагностики, які впроваджені в лікарнях міста та країни. У 1995-1999 рр. видається науковий медичний журнал англійською мовою "School of Fundamental Medicine Journal", який у 2000 р. перейменовано у "Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна" серія "Медицина". Встановлені контакти з вченими і викладачами медичних факультетів університетів США,

Німеччини, Австрії, Туреччини та ін. Факультет підтримує товариські відносини зі своїми двійниками з Дніпропетровського і Московського університетів, медичними вузами і НДІ України. Співробітники факультету виконують дослідження за довгостроковими грантами Міжнародного наукового фонду, НАТО, ТАСІС, та ін.

Факультет має три перших плідних випуски. Дуже приємно, що частина випусників повернулася до нього і влилася в лоно його наймолодших викладачів. У планах факультету і надалі - поповнення професорсько-викладацького складу найкращими своїми випускниками.

Факультет має за мету бути в фарватері підготовки медичних кадрів, використовуючи усі переваги класичного університету. Нові умови і прагнення розвитку суспільства, в якому головною дійовою особою стає людина, ставлять перед нами завдання підготувати дієздатного, конкурентноспроможного випускника, який має перспективи і зробить свою успішну кар'єру. Бо його успіх, його кар'єра - успіх факультету, університету, держави.

## **ПІСЛЯМОВА АБО ОБСТАВИНИ МОГО ДЕКАНАТВА**

Після прийняття рішення про відродження медичної освіти перед керівництвом Університету повстало завдання пошуку кандидатури на посаду декана. Вибір впав на мене. Можливо тому, що, окрім медичного, закінчив механіко-математичний факультет, Харківського університету.

До прийнятої пропозиції з рідним університетом мене на той час ніщо не пов'язувало. Мої наукові дослідження - це розробка та впровадження в медицину, головним чином кардіологію, технологій на базі математичного моделювання. Але співпрацював я на той час лише з професором Б.Я. Кантором з Інституту проблем машинобудування АН України.

Пропозиція за телефоном надійшла від ректора Університету професора Івана Тарапова через професора Віктора Лемешко. Тиждень на роздуми. Насичене спілкування з друзями, більшість з яких потім розділила зі мною долю, пов'язану з факультетом. Вирішальним був вплив мого вчителя академіка Любові Малої. І ось я у ректора університету. Окрім В. Лемешко, там ще декан біологічного факультету Василь Глущенко. Домовляємося, що розпочнемо пробу з мого сумісництва. Але склянка "Наполеону" на голодний шлунок, і В. Лемешко надиктує мені мою ж заяву... На основне місце робо-

ти. Розпочинати прийшлося з "нуля". Група студентів, які мали вивчати медицину, вже півроку "врізалися" чи не в найчистіші проблеми біології. Медициною і не пахло.

Становлення та розвиток факультету відбувалися чи не у найважчі часи незалежності України. Депресія і таке інше. Кожен з нас відчуває це на "своїй шкірі". Але для факультету і для мене, як декана особливо, найважчими були часи зовсім далекі від згаданих причин. Причин чисто морального плану. Попри незалежність України, її демократичні завоювання, прийняту Конституцію та підконституційні акти, МОЗ розпочало шквальний обстріл Міносвіти та Університету з метою, розумію, "зрівняти із землею" право класичного університету на відродження в своїх пенатах знищеної в ньому більшовиками медичної освіти. Але згадані обставини - це наша неприступна фортеця і ми вистояли.

Факультет не просто існує. Він успішно розвивається, ... Витримав не одну серйозну перевірку на виконання умов ліцензування. Нас цими перевітками гартували, робили сильнішими і впевненішими. Результат - університет акредитований з медицини на найбільш можливий термін - до 2009 року.

Незрозуміла, безпідставна боротьба галяла час. Але були і позитивні моменти. Виявилось, що я вже не такий і поганий публіцист. Мої статті на захист класичної університетської медичної освіти побачили світ у центральних періодичних виданнях [3-7]. Їх, тепер знаю точно, читали і читають на найвищих щаблях влади. З ними доводиться рахуватися. А окрім того, маю чудовий матеріал до мемуарів. Особливо після того, як майже 8 місяців попрацював у МОЗ радником Міністра. З цим досвідом поділився "Фантазіями на тему радника" [8].

Сьогодні відродженому факультету восьмий рік. Маємо три успішних випуски. Плекаємо своїх вихованців. Їх небагато. Але ще кілька випусків, і наші молоді спеціалісти вагомо доповнять лікарську громадськість і сприятимуть її подальшій виключно позитивній структурованості. Значить, і покращенню медицини, охорони здоров'я в країні.

Ми працюємо на нашу державу, на охорону здоров'я нашу, на наш народ. Ми розраховуємо на порозуміння та співпрацю з МОЗ. Має перемогти демократичне, конструктивне мислення. Цьому сприяє нова, відроджена Україна. По іншому просто не має бути. Прийшов час збирати каміння. Що до мене особисто, не шкодую, бо щасливий цим неспокойливим деканством.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805-1905). / Под редакцией проф. И.П. Скворцова и Д.И. Багаля. – Харьков. “Издание университета”, - 1905-1906. – 314 с.
2. Харьковский государственный университет 1805-1980. Исторический очерк / Под редакцией И.Е. Тарапова. – Харьков “Вища школа”. - 1980. – 160 с.
3. Яблучанський М.І. Якби я був міністром охорони здоров'я України. – “Медична газета України”. - 1996. - № 37(129). – С. 1-3.
4. Яблучанський М.І. Якби я був міністром охорони здоров'я України. – “Медична газета України”. - 1996. - № 43-44(135-136). – С. 1-2.
5. Яблучанский Н.И. Министр задет за “живое”, но не хочет это признать.- “Зеркало недели”. - 1997. № 43(160). – С. 13.
6. Яблучанский Н.И. Выход один – резать или амбиции на крутую должность в теновом кабмине. - “Зеркало недели”. - 1997. - № 26(143). – С. 3.
7. Яблучанский Н.И. Медик широкого профілю. – “Урядовий кур'єр”. - 1997. - № 92 (1033). – С. 6.
8. Яблучанский Н.И. Фантазии на тему советника. – Харків. “Основа”. – 2000. – 79 с.

## ФАКУЛЬТЕТ КАК ФАКУЛЬТЕТ? НЕТ, ЗНАЧИТЕЛЬНО ЛУЧШЕ!

*(исторический очерк)*

Яблучанский Н.И.

Декан факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета  
им. В.Н. Каразина

---

## РЕЗЮМЕ

С приобретением Украиной независимости восстановилась образовательная деятельность Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина в медицине. Исторические корни и современность подготовки врачей в университете – тема статьи. Главная идея – медицинское образование в Украине должно вернуться в образовательную среду. Конфликт интересов, когда в одном секторе концентрируются медицинское образование и здравоохранение, исчезнет. Выиграют все, прежде всего население Украины. Значит, страна в целом

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** история, медицина

## USUAL MEDICAL DEPARTMENT? NO, MUCH BETTER!

*(historical review)*

Yabluchansky M.I.

Dean of School of Fundamental Medicine, Kharkov National V.N. Karazin University

---

## SUMMARY

The medical education activity of the Karazin Kharkiv National University was renewed with the Ukraine becoming an independent state. Historical roots and the actuality of the University medical education is the topic of the article. The main idea is that medical education in the Ukraine should turn toward the educational sphere. In this way the conflict of the interests caused by concentration in one place both the medical education and health care will disappear. This is going to be profit for everyone and for ordinary citizen in the first place. This means that whole country will be benefited

**KEY WORDS:** history, medicine

# ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

(лекция для будущих акушеров-гинекологов)

Грищенко О.В., Лахно И.В.

Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

## РЕЗЮМЕ

Приведен обзор важнейших открытий по анатомии и физиологии женской репродуктивной сферы на пути к современному состоянию гинекологической эндокринологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система, гормоны, регуляторные механизмы

История как прикладная дисциплина уходит назад настолько далеко, насколько это необходимо для лучшего понимания сегодняшней ситуации. Поэтому данный обзор представляет собой скромную попытку проследить смену взглядов на функционирование женской половой сферы с дохристианской эры до наших дней.

Отец медицины Гиппократ (460–377 г.г. до н.э.) считал, что яичники являются аналогом мужских тестикул и продуцируют семя. Аристотель (384–322 гг. до н.э.) был не согласен с Гиппократом, указывая, что «Мужское начало является действующим и активным, а женское... пассивным, поэтому то, что женщина прибавляет к человеческому семени не является семенем, а материалом, на который семя воздействует». Герофил из Халцедона, проживая в Александрии в первой половине третьего столетия до н.э., впервые в истории публично выполнил вскрытие человеческого тела. Он также впервые правильно описал размещение, анатомические связки яичников и даже их структуру, называя их женскими яичками. Однако первое детальное описание яичников принадлежит Соранусу из Эфеса (98–138 гг. до н.э.) [21]. Только через полторы тысячи лет в бессмертном труде “De Humani Corporis Fabrica” (1543) Андрей Везалий описал основные функциональные единицы яичника – фолликул и жёлтое тело, выполнив аутопсию трупа 18-летней девушки в Брюсселе [22]. Незадолго до Везалия миланец Жан Матео де Гарди ввёл в науку термин «яичники», при этом сравнивая их с птичьими яйцами. Детальное и чёткое описание фолликула и жёлтого тела впервые дал Ренье де Грааф в работе “De Mullerium Organis Generatoni Insversionibus”, которая была опубликована в 1672 году [10].

Одновременно с несомненным прогрессом в изучении морфофункциональных особенностей женских гонад были достиг-

нуты разнообразные успехи в некоторых лечебных воздействиях при ряде гинекологических заболеваний. Интересно отметить, что их эффект был зачастую необъясним ввиду недостаточного уровня знаний. Русский царь Петр I был известен своей заботой о здоровье женщин, широко практикуя грязелечение для оздоровления верноподданных. Согласно «Указу о Липецке» государь повелел открыть Бадерские бани, в которых были использованы целебные свойства грязей при расстройствах менструальной функции, воспалительных заболеваниях, климактерическом синдроме и синдроме преждевременного истощения яичников [3].

Учёные и деятели культуры средневековья большую роль в функционировании женского организма отводили щитовидной железе. Художники часто изображали на портретах женщин с зобом, как, например, Роджер ван дер Вейден (1399–1464) на своём известном полотне «Святой Лука, рисующий богородицу». Томас Уортон, давший железе название щитовидной, писал: «Она во многом придаёт шее округлость и красоту, заполняя свободное пространство вокруг гортани, прикрывая и сглаживая её выступающие части, особенно у женщин, у которых именно поэтому железа имеет большие размеры, что делает их шею более изящной и прекрасной» [5].

Начало эры микроскопии вывело учение о яичниках на качественно новый уровень. Марчелло Мальпиги в 1686 году не только дал жёлтому телу его современное название, но и установил, что оно присутствует в яичниках как беременных, так и небеременных животных. Он впервые заметил, что фолликул не покидает яичник, а служит для защиты яйцеклеток [9].

Первая патология яичника (дермоидная киста) была описана Мэтью Брейлем в 1789 году, а первое хирургическое вмешательство (овариэктомия) было выполнено

Епраимом Мак Дауэлом в 1809 году [12].

Среди самых важных открытий в гинекологии отдельно стоит признание секреторной активности яичников и осознание важности овариальных гормонов для нормального функционирования организма. Хотя экскреторная деятельность яичников (продукция яйцеклеток) была блестяще продемонстрирована ван Байером в 1827 году, доказать их инкреторную деятельность оказалось куда сложнее [21].

В середине XIX века было установлено, что преходящие нарушения функции яичников являются одной из основных причин бесплодия у домашнего скота [5]. Ветеринар Жчок в 1898 году, основываясь на полувековой опыт практических наблюдений, доказал, что мануальное разрушение персистирующих желтых тел восстанавливает яловость коров.

Понятно, что субстанции, вырабатываемые жёлтым телом, тормозят развитие фолликулов. Удаление или механическая деструкция жёлтого тела путём раздавливания пальцами сразу же вызывает течку [12]. Независимо от Жчока, анатом из Эдинбурга, Берд описал факт подавление овуляции у высших млекопитающих во время беременности. В то же самое время гистолог из университета города Нэнси Пренант установил и обосновал эндокринную функцию жёлтого тела. Он также детализировал причины супрессии овуляции во время беременности. Однако усилия учёных были направлены не только на животный мир, но и на подтверждение установленных закономерностей у людей [5].

В 1896 году Кнауэр Е. опубликовал свои выводы о том, что «трансплантация яичников препятствует атрофии матки, которая обычно возникает после удаления яичников». Эксперименты показали, что яичники, очевидно, обладают секреторной активностью, а их продукты, действуя через кровь, поддерживают нормальное состояние половой системы [15]. Тогда же Бейлис В. и Старлинг Е. ввели понятие «гормон», которое было определено как активное вещество, секретирующееся в кровь или тканевую жидкость беспротоковыми или эндокринными железами [7]. С этого момента гинекологическая эндокринология получила быстрое развитие. Френкель в 1903 и 1910 гг. публикует результаты экспериментальных исследований, которые демонстрируют возникновение аборта после хирургического удаления жёлтого тела [13]. Борн первым назвал жёлтое тело эндокринной железой, функционирование которой поддерживает развитие беременности. Справедливость его утверждения о том, что «секрет слизистой оболочки матки подавляет деятельность

жёлтого тела», была подтверждена значительно позже в теории «качелей» Арпада Чапо [5]. В 1907 году Леб, ученик Борна, развил учение своего наставника, доказав, что гормон жёлтого тела подготавливает матку к nidации оплодотворённой яйцеклетки [21]. Незадолго до этого, в 1904 году Джон Гальбан провёл оригинальное исследование, в котором было установлено, что подкожная трансплантация яичника кастрированной неполовозрелой морской свинке приводит к нормальному половому созреванию, и, следовательно, внутренняя секреция яичников руководит созреванием половых органов [18]. В 1912 году Адлер продемонстрировал возрастание половой активности самок после введения экстракта яичника. Таким образом, для окончательной идентификации яичниковых гормонов не хватало только технической возможности выделить их в очищенном виде [12].

Одновременно с плодотворным поиском в области изучения функции женской половой сферы был обнаружен ряд уникальных эффектов, сыгравших значительную роль в жизни человечества. «Развитие гормональной контрацепции – одно из самых важных событий XX века. Она направлена и действует опосредованно на моральные, социальные и другие культурные ценности, рост народонаселения и окружающую среду; по сути своей противоречит самой природе человека, оставляя историкам будущего возможности оценивать». Эта фраза из доклада по истории контрацепции Гольдзихер и Рудель (перевод авторов) на I конференции по развитию народонаселения в Бухаресте (1974 г.). Впервые основной принцип гормональной контрацепции был установлен австрийским физиологом Людвигом Хаберландтом. В 1919 году он вызвал временное бесплодие у фертильных пациенток подкожной трансплантацией яичников беременных крольчих. К 1931 году его идеи имели дальнейшее развитие, что нашло выражение в доказательстве контрацептивных свойств экстрактов плаценты и яичников. Это было сродни революции. Его перу принадлежит также термин «контроль рождаемости». Этот термин имеет определенное социальное значение, демонстрируя нам замечательный пример как наука может удовлетворять запросам общества. Хаберландт работал над созданием тканевого препарата «Infecundin», состав которого остался неизвестным. Через 35 лет после смерти выдающегося ученого первый в Европе оральная контрацептив, выпущенный АО «Gedeon Richter», был назван в память о нем «Infecundin» [5].

Стремление к пониманию цикличности

функционирования женских сексуальных структур привело к открытию ряда фундаментальных методов диагностики, значение которых сохраняется до настоящего времени. В 1917 году Стокард К. и Папаниколау Г.Н. описали изменения слизистой оболочки влагалища в зависимости от фазы менструального цикла, что легло в основу гормональной кольпоцитологии [20], а в 1937 году Рок и Барлетт предложили определять стадию овариального цикла путем биопсии эндометрия. С помощью этого метода Нетер наглядно продемонстрировал коррелятивные изменения эндометрия в соответствии с овариальным циклом [5].

В 1923 году Аллен и Дойзи продемонстрировали влияние экстракта фолликулярной жидкости на морфологические изменения слизистой оболочки влагалища у самок мышей, а в 1927 году Корнер и Аллен выделили прогестерон. Они же в 1929 году четко указали на место продукции эстрогенов (граафов фолликул) и прогестерона (жёлтое тело) [6, 9].

Параллельно с теоретическими разработками выполнялись и работы практической направленности, среди которых одной из самых важных следует считать статью гинекологов из Чикаго Ирвинга Штейна и Майкла Левенталя «Аменорея, связанная с двусторонними поликистозными яичниками» [19]. Согласно первоисточнику поликистоз яичников – это «нерегулярность месячных, включая аменорею, бесплодие, гирсутизм, несколько замедленное развитие молочных желез и ожирение». По данным авторов, клиновидная резекция улучшала состояние больных и приводила к возобновлению нормального менструального цикла.

Благодаря открытию Ашгеймом Б. и Цондеком С. в 1927 году хорионического гонадотропина (показано, что моча беременных содержит данный гормон в большом количестве) стало возможным проведение биологического теста на беременность, который еще недавно широко применяли в акушерских клиниках [23]. Авторы были удостоены Нобелевской премии вместе с другим исследователем Смитом П.Е., который описал фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны [18].

Новой вехой в изучении функциональных свойств яичников стали исследования, проведенные шведским учёным Бентом Фальком. В 1959 году Бент Фальк выступил с докладом «Использование микротрансплантатов для определения места продукции эстрогенов в яичниках крыс» на медицинском факультете университета города Лунд, в котором убедительно дока-

зал, что секреция эстрогенов происходит только в трансплантатах, содержащих клетки тека интерна и интерстициальные клетки вместе с клетками гранулезы или желтого тела (так называемая «двухклеточная теория»). Результатом этого стало создание под руководством биолога из Массачусетского университета Грегори Пинкус первого в мире орального контрацептива, который под названием «Эновид» был в 1960 году рекомендован к применению в США [17].

В последующем внимание ученых было сконцентрировано на изучении центральных механизмов регуляции репродуктивной функции. После открытия ФСГ и ЛГ приоритетными стали исследования регулирующей функции коры головного мозга, гипоталамуса и гипофиза. Их детальное изучение дало значительные результаты – группы Гемзела К. и Беттендорфа Г. [8, 14] сообщили о первых успешных случаях индукции овуляции с последующим наступлением беременности у женщин с гипогонадотропной ановуляцией при помощи человеческого гипофизарного гонадотропина, а Люненфельд Б. с соавторами [16] описали клинические эффекты постменопаузального гонадотропина. Одно из первых доказательств существования нейрогормона, который регулирует секреторную активность гонадотропоцитов аденогипофиза было дано независимо друг от друга группами Мак Канна (1960) и Харриса (1961). Они установили стимулирующий эффект экстракта медиальной эминенции на секрецию лютеинизирующего гормона [5]. В 1971 году в лаборатории Шалли А.В. был идентифицирован декапептид – рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона. Это выдающееся открытие послужило основой для введения принципа “up and down regulating” («стимулирующая и подавляющая регуляция»), который нашел применение в лечении эндометриоза, климактерического синдрома, эндокринного бесплодия [2].

Идеи о нейрогуморальных связях в организме впервые были выражены Шервинским В.Д. [1]. Автор сообщил о регулирующем взаимном влиянии нервной системы на железы внутренней секреции, а последних на тонус нервной системы. Блюлер М. (1954) ввел понятие о неспецифическом эндокринном психосиндроме. Регуляторные влияния центральной нервной системы в значительной мере осуществляются через адренергические механизмы, что было определено в трудах Кеннона (1929), Орбели Л.А. (1935), Селье (1972) [2].

Рождение в Одхэмской больнице (Англия) в 1978 году девочки после искусст-

венного оплодотворения яйцеклетки и эмбриотрансплантации было отмечено во всем мире как начало новой эры вспомогательных репродуктивных технологий [11]. Методику экстракорпорального оплодотворения разработали учёные медицинского факультета Кембриджского университета – физиолог Эдвардс, гинеколог Бавистер и хирург Стептоу. Первый в Украине подобный удачный эксперимент был осуществ-

влён в 1990 году под руководством академика Грищенко В.И. [3, 4].

Сегодня гинекологическая эндокринология представляет собой одну из важнейших отраслей современной медицины. Однако прогресс в этой области требует создания принципиально новой методологической базы, наличия высокоточной аппаратуры и прецизионных методов исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы.– Пушино, 1995. – 225 с.
2. Винник М.І. // Галицький лікарський вісник. – 1999. – Т.6, Ч.1. – С.101–104.
3. Грищенко В.И., Паращук Ю.С., Дахно Ф.В., и др. Кробиология и проблема бесплодия.– К.: Наукова думка, 1990. – 136 с.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А. // Международный мед. журнал. – 1999.– Т. 5, № 1. – С. 89–90.
5. Репродуктивная эндокринология: в 2-х томах. – Пер. англ. / Под ред. О.С.Йена, Р.Б.Джаффе. – Москва: Медицина, 1998. – 1134 с.
6. Allen E., Doisy E.A // Amer.J.Med.Assoc. 1923. – Vol. 23.– P. 819–821.
7. Bayliss W.M., Starling E.H. // Proc.R.Soc.Ser.B. – 1904. – Vol. 73. – P. 310.
8. Bettendorf G // Int.J.Fertil. – 1963. – Vol. 8. – P. 799–807.
9. Corner G., Allen W.M. // Amer. J.Physiol. – 1929. – Vol. 88. – P. 326–329.
10. De Graaf R. De Mullerium Organis Generatori Inservientionibus. – Lugduni Batavorum, ex off. Hackiana, 1672.
11. Edwards R.G., Bavister B.D., Steptoe P.C. // Nature. – 1969. – Vol .221. – P. 632–635.
12. Eskes T.K., Longo L.D. Classics in obstetrics and gynecology. – London: the Parthenon Publishing Group Ltd., 1994. –242 p.
13. Fraenkel L. // Arch. Gynecol. – 1903. – Vol. 68. – P. 438.
14. Gemzell C.A., Diczfalusy E., Tillinger G. // J.Clin.Endocrinol.Metab. – 958. –Vol.18. –P.138–148.
15. Knauer E. //Zentralblatt Gynecol.– 1896. – Bd.20. – P.524.
16. Lunenfeld B., Lunenfeld E. // Fertil. and Steril. – 1997. – Vol. 67. – P. 812–814.
17. Pincus G., Chang M.C. // Acta Physiol. Latino-Americana. – 1953. – Vol.3. – P.177.
18. Smith P.E. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1926. – Vol.27. – P.131–132.
19. Stein I.F., Levental M.L. // Amer. J.Obstet.Gynecol. – 1935. – Vol. 29. – P.181–191.
20. Stockard C.R., Papanicolaou G.M. // Amer. J. Anat. – 1917. – Vol. 22. – P. 225.
21. Stoppard M. Etre femme et bien se connaitre pour mieux vivre. – Paris: Selection du Rider's Digest, 1995. – 223 p.
22. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica, 1543.
23. Zondek B., Aschheim S. // Klin. Worchensehr. – 1927. – Bd.6.– P. 248–265.

## ГІНЕКОЛОГІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ: ІСТОРИЧНИЙ НАРИС (лекція для майбутніх акушерів-гінекологів)

Грищенко О.В., Лахно І.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### РЕЗЮМЕ

Приведено огляд найважливіших відкриттів з анатомії та фізіології жіночої репродуктивної сфери на шляху до сучасного стану гінекологічної ендокринології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система, гормони, регуляторні механізми

## GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY: A HISTORICAL REVIEW (lecture for future obstetricians and gynecologists)

Grischenko O.V., Lakhno I.V.

Medical academy for postgraduated education, Kharkov, Kharkov National V.N. Karazin University

---

### SUMMARY

A review of the most important discoveries of female reproductive anatomy and physiology on the way to current status of gynecological endocrinology.

**KEY WORDS:** hypothalamic-hypophyseal-ovarian system, hormones, regulatory mechanisms.

# PERMEABILITY OF BLOOD BRAIN BARRIER FOR CARDIOTROPIC SUBSTANCES UNDER HYPOTHERMIA AND HYPERTENSION

Babijchuk V.G.

Institute for Problems of Cryobiology & Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the  
Ukraine, Kharkov

---

## SUMMARY

It has been shown that under hypothermia conditions the interactions between central and autonomous contours of cardiac activity regulation can be significantly changed, therefore the probability of paradoxical reactions of an organism to application of cardiotropic preparations increases. The change of a sign of chronotropic effect of catecholamines (CA) and acetylcholine (AC) under hypothermia in a great extent is substantiated by an increase of blood brain barrier (BBB) permeability, that should be taken for consideration in practical medicine. Besides therapeutic cooling regimens contribute to a recovery of impaired rhythmicity of functioning of nerve and cardiovascular systems, in particular under conditions of emotional stress, that is one main causes of human disease appearing.

**KEY WORDS:** central nervous system, cardiovascular system, hypothermia, rhythmic old effects, catecholamines, blood brain barrier, emotional stress

## INTRODUCTION

Nowadays it is obvious, that under stresses of different genesis the BBB permeability considerably increases [1]. In this connection it is very curious, that the absence of data on BBB functional state in many current conceptions of general adaptational syndrome.

As any highly productive scientific idea, the problem of stress, being classical one, is not already a dogma [1-3, 6-11]. Thereat the most general critical remarks were referred to the most important notion of the conception - about non-specificity of stressor reaction. Today the majority of investigators consider, that neuroendocrine reaction of an organism to truly different stressors is various. Nevertheless in the stress theory as an adaptive syndrome with an alternate domination of catabolic and anabolic processes is one general for all stressors and in this case non-specific peculiarity or regularity, that some authors call as "adaptational process wavelikeness law" [10]. Practically in any quite a complete work devoted to the problem of a stress one can find multiple evidence of a wavelikeness of adaptational reactions, when the period and amplitude of initial rhythm with following damping increases, a decrease in this period with following recovery of initial rhythmicity [9-11]. It is known, that the term "stress" was adopted from physics by Kennon and Selier [7]. The maintaining of rhythms complicated hierarchy even in a physical system means the presence of synchronizing mechanism. There is a sense to suppose, that in mammals a special functional system, controlling and directing the adaptational period rhythmicity in its both specific and non-specific manifestations (specific

regulation of non-specific "driving" in the setting points of special homeostasis parameters) was formed.

Certain temperature variations may be the most physiological, an adequate stressor for such a system, because a special role in the regulation of organism structural and functional rhythmicity belongs to thermosensitive processes,- the first link in the estimation of the accordance of chaos and order degree in an organism's inner medium and environment [3]. Such a system is progressively developing in the evolutionary process and, probably, functioning in a full extent only in homoiothermal organisms, which gained with homoiothermia the perception ability of inner medium entropic characteristics, because thermosensitive mechanisms may be integrated with the thermostatic ones. Therefore up to the present time the generally used stress conception continuing to be based on general principles of reflex theory (stimulus-response), the majority of experimental data testify, that stress manifests as a branched system of an organism's response [9-11]. In organization of its rhythmic pattern from our point of view the BBB participates for example by means of regulation of blood barrier balance of para- and sympathomimetics [4, 5]. It is apparently that of working frequencies of thermoreceptors and BBB resonance frequency band in the range of second rhythm ultraslow bioelectric brain activity, determining synchronization of the functioning of main homeostatic mechanisms [1,3-5]. Here it is appropriately to refer to remote, but quite a fundamental work of Hoff [9], where the author showed his ideas about the variational character of symptomatic and parasymptomatic tonus and "complete vegetative switching" during different extreme ef-



fects. It is necessary to note, that Hoff does not make his scheme absolute, by truly assuming the possibility of complicated dynamics of para- and the alternation of asympathic reactions depending on the stimulus intensity and quality, that find its confirmation in the later works of other authors [10-13]. Such processes are convenient to study by means of the example of cardiac and vascular system at hypothermia, supposing, that various cooling programs may stimulate different versions of sympathetic and parasympathic effects. "Mild" stress of medical hypothermia is able to start the pendulum of homeostatic reactions stopped by "hard" effect during the adaptation failure [1].

An efficient application of medical cranio-cerebral hypothermia (CCH) during different pathologies of cardiac and vascular system stipulates the usage of the complex of medical substances. However under the conditions of CCH the interactions of central and autonomous contours of cardiac activity regulation [1-5] may considerably change, that increases the possibility of paradox organism responses to the application of cardiotropic preparations. This is stipulated by the fact, that under the autothermal conditions the series of substances, non-penetrating through BBB, possesses an opposite effect at systemic and central ways of introduction [5]. An organism cooling causes cardinal rearrangements of brain neurodynamics, resulting in an increase in BBB permeability. So, on hypothermia background the change of signs of CA bathmo-, dromo-, ino-, tono-, chrono-, cardiotropic effects [8] and an increase of sympathetic effect of substances, possessing manifested parasympathic effects.

In this connection the effect of norepinephrine (NE), adrenaline (A), acetylcholine (AC) on the frequency of cardiac pulsations (CPF) at different levels of BBB permeability of cooled brain after emotional stress.

## MATERIALS AND METHODS

Experiments were conducted on white rats of the mass of 200-250g. Functional state of BBB was estimated by radioisotopic method at rhythmic hypothermia with the effect frequency 0,1-0,2 Hz (0,1RH, 0,2RH) and kHz [1, 3-5], that was carried-out by means of programmable cooling device, designed in the Special Designing and Productional Bureau with Experimental Unit of the institute for problems of cryobiology & cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine. Rhythmical hypothermia was conducted by means of the set-up, consisting of electrogenerator and electroencephalographer, connected to plating board potentiometer, where a carriage was changed to a shutter to stop the flow of cold air (-4- -6°C), being sup-

plied in the cameras with animals by industrially manufactured hypotherm. CPF was estimated by means of cardiogram, being registered by the BST-1 electroencephalographer in the second standard removing with the further mathematical processing 100-500 cardiointervals. Variational pulsography and spectrum-correlational analysis of ECG were carried out. The following indices were calculated: mode ( $M_0$ ), mode amplitude ( $M_0A$ ), variational swinging-off ( $\Delta X$ ), the index of regulatory system tension ( $TI = M_0 / 2\Delta X \times m_0$ ), index of vegetative equilibrium ( $VEI = M_0 / \Delta X$ ), vegetative rhythm index ( $VRI = 1 / m_0 \times \Delta X$ ),  $I_k$ -the second value of autocorrelation function;  $m_0$  - argument of the first negative value of autocorrelation function - slow waves of the first order ( $S_m$ ), slow waves of the second order ( $S_o$ ) [2]. Arterial hypertension was modulated by the method of emotional stress by means of making pain irritations by electric current to animals' group (15s - effect, 45s -break) during 30 min in each of 18 days.

The results of the experiment have shown, that under hypothermia upto 35°C and below 30°C, CA introduced into a blood channel increase palpitation, but during injection into an anterior hypothalamus part result in RHB slowing. However there is a temperature range (32°C±1°C), where a systemic CD introduction causes a central effect, i.e. E and NE do not increase, but decrease RHB (Table 1). This fact can testify to the increase in the BBB permeability for given substances, that was confirmed by radioisotopic investigations. It has been shown, that during animal cooling down to 32° C the BBB permeability increases more than twice for  $^3H-A$  and  $^3H-HA$ , which under normothermia, surfacial or deeper hypothermia did not penetrate into a brain (Table 1.). In order to reveal more fine regularities during these procedures the analysis of a cardiac rhythm with the enrolling of special mathematical means was accomplished. It has been revealed (Table 2), that the indices of mathematical analysis of cardiac rhythm at CCH reflect different forms of regulation processes. An increase in  $M_0$  (points to the most probable level of blood circulation system functioning) during a slightly changed variational span  $\Delta X$  (the index, connected with the activity of parasympathetic nerve system) and  $M_0$  amplitude (the index, reflecting a mobilizing effect of cardiac rhythm control centralization, stipulated by the effect of vegetative nerve system sympathetic compartment testifies to the considerable rearrangements in the mechanisms of sympathetic and parasympathetic regulation links. Low values of  $I_k$ ,  $m_0$  (which physiological matter consists in the estimation of the degree and character of central contour effect to the autonomous

one),  $S_o$  (reflecting the activity of control inter-systemic level) and  $S_m$  (characterizing the state of subcortical nerve centers), as well as IN decrease (characterizing the vegetative homeostasis shift) testify to the parasympathetic nerve system predominance. By our opinion under hypothermia conditions these changes can

be related with CA penetration into hypothalamus, where they cause a parasympathetic effect on the centers of cardiovascular system. Consequently, statistical characteristics of dynamic series of cardiointervals under hypothermia can testify to the change in hypothalamus BBB permeability for CA.

**Table 1**

**CCH effect on RHB and BBB permeability at a systemic introduction of catecholamines**

Experiment's conditions	Rate of the heart's beat (% of the norm)		BBB permeability coefficient (Cp)	
	A	HA	<sup>3</sup> H-A	<sup>3</sup> H-HA
Control	120 ± 3	115 ± 2	0.06 ± 0.01	0.16 ± 0.05
CCH 35°C	115 ± 5	110 ± 5	0.07 ± 0.01	0.17 ± 0.06
CCH 32°C	75 ± 3*	80 ± 3*	0.27 ± 0.02	0.3 ± 0.06*
CCH 28°C	112 ± 5	109 ± 6	0.05 ± 0.009	0.15 ± 0.04

Notes: A-epinephrine hydrochloride (0.1% solution, 0,5 ml /100g); NE-norepinephrine hydrochloride (0,2% solution, 0,5 ml/100 g); <sup>3</sup>N-A - 20μl of solution 1μ Ki/1μl; Kp - the ratio of specific brain radioactivity to blood specific radioactivity; \* - differences in comparison with the control are statistically significant (P<0,05)

**Table 2**

**The effect of rhythmic hypothermy on BBB permeability and RHB at the background of a systemic introduction of NE and AC**

Pharmacological background	Parameters	Duration 0,1, T <sub>h</sub> C, min			
		0	45	65	85
NE	RHB, % of the norm	115±5	110±4	60±5*	105±6
<sup>3</sup> N-NE	Kp	0.13±0.04	0.2±0.05	0.5±0.04*	0.19±0.05
AC	RHB, % of the norm	80±5	120±6*	80±5	75±5
<sup>3</sup> N-AC	Kp	0.12±0.03	0.45±0.01*	0.18±0.05	0.2±0.06

Notes: AC - acetylcholine chlorous 10 mg/100g; NE-norepinephrine hydrochloride (0,2% solution, 0,5 ml/100 g); <sup>3</sup>N-AC - 5μl, 1μKi/1μl; Kp - the ratio of specific brain radioactivity to blood specific radioactivity; \* - differences in comparison with the control are statistically significant (P<0,05)

It is necessary to note, that under CCH conditions a significantly statistical increase in RHB on the background of a systemic AC introduction was not revealed. However this fact can not testify to a low BBB permeability for AC under normothermia, because AC central effect might be "masked". AC in contrast to CA causes among with a negative, slight positive cardiotropic effect. It has been demonstrated, that vagus nerves cause on a heart both negative and positive dromo-, ino-, chronotropic effects, obviously stipulated by switching preganglionic fibers not only to cholinergic ones, but to the adrenergic intracardiac neurones [4]. Therefore the interactions of CA and AC "cardiac effects" were studied under rhythmical hypothermia too, capable to more strongly activate BBB in comparison with CCH [2,3].

The investigation results demonstrated, that to the 45<sup>th</sup> and 65<sup>th</sup> minute of a cold effect during T<sub>h</sub>C and NE systemic introduction the central effect on RHB was respectively observed, i.e. NE did not increase, but decreased, and T<sub>h</sub>C

did not inhibit, but accelerated the palpitation (Table 3). During NE injection at the background of 0,1 RH RHB reduces linearly, although it resembles so-called negative stair (Wudvords's phenomenon [4]). In the same cases during AC introduction the RHB changes have a quasi-sinusoidal character by the type of a positive stair (Boudichi's phenomenon [4]). Moreover, the periods of RHB increase are changed by the decrease in a cardiac rhythmicity, as a rule with 0,1-0,2 Hz frequency, tracing by a comlicate way the rhythm of a cold effect. Such effect of a neurotransmitter on RHB dynamics at 0,1 RH should reflect in a known extent the peculiarities of BBB permeability. The analysis of radioisotopic investigations demonstrated, that a common level of BBB permeability during a rhythmical hypothermia was almost twice higher, than at a classical CCH, but the permeability maxima for <sup>3</sup>H-HA and <sup>3</sup>H-AX were corresponded on different stages of 0,1 RG in a complete correspondence with the moment of their central ef-

fects (Table 2). We can suppose, that the processes of BBB permeability for AC and NE are spreaded in a space and time. BBB permeability for NE basing on its central effect in a cardiac rhythm is explained by "sluice mechanism", i.e. a successive mechanism of the system opening of constantly existing channels (for example, in the field of endotheliocytes dense contacts). RHB dynamics during a systemic AC injection testifies to its entering into a brain might be provided by the appearance of temporary transendothelial channels, passing through a neuromediator with a second rhythmicity.

An increase in BBB permeability during hypothermia is obviously biologically significant. A physiological expediency of this increase consists in the "support" necessity of a strengthened functioning of the brain predominating neurotransmitter processes by coming from blood CA as the local neurohormones.

Thus, the paradoxal cardiotropic effects during hypothermia are in a considerable extent stipulated by an increased level of BBB perme-

ability. The probability of such phenomena is vitally important to take into consideration in a practical medicine when performing hypothermia with a medicinal purpose. To another hand, it was interesting to use a specific effect of a "mild stress" of cooling trigger regimens for "smoothing" consequences of "hard", for example, emotional stress. The information on the state of central contours of blood circulation control, in particular, of an autonomous one, stipulated by the interaction of a sympathetic and parasympathetic compartments of nerve system, is given one of the methods of mathematical analysis of a cardiac rhythm - variational pulsography. The hypertension, caused by an emotional stress, is accompanied with the following changes of cardiorythmographic indices (Table 3). The predomination of sympathetic regulation of a cardiac rhythm is observed, that is manifested in a decrease in cardiac interval distribution mode, an augmentation in the mode amplitude, an increase in the index of a vegetative balance, the rhythm vegetative index and a tension index.

**Table 3**

**Statistical indices of the dynamic series of cardiointervals at hypothermia and hypertension**

Indices	Mo	$\Delta X$	AMo	TI	VEI	VRI	$I_k$	$m_0$	Sm
Hypothermia	157.9 ± 7.2*	108.7 ± 3.1	115.5 ± 4.2*	66.3 ± 6.4*	43.8 ± 3.3**	54.6 ± 6.1**	27.3 ± 5.1**	27.8 ± 4.8**	70.8 ± 6.6*
Hypertension	76.4 ± 6.1*	110.5 ± 3.1*	135.9 ± 5.2*	120.2 ± 4.4*	111.1 ± 3.3*	120.2 ± 5.4*	20.1 ± 7.1*	26.4 ± 6.4**	60.4 ± 6.3*

\* - differences in comparison with the control are statistically significant ( $P < 0.05$ ),  
\*\*  $P < 0,01$

Side by side with this the disturbance of the shape of distribution curve was observed. It was assymmetric with the decreased RR intervals prevailing, that testify to the presence of transition processes of more manifested tachycardia. When studying the shape of distribution curves it was elucidate, that the majority of them sharply differs on the normal distribution of accidental values, that is characteristic for intact animals in a rest. More detailed investigation of the processes of blood circulation central regulation processes is possible by means of correlational and spectrum analysis of cardiac rhythm (Table 3). Autocorrelational analysis of cardiointerval series in hypertensive rats demonstrated a sharp decrease of autocorrelational function, characterizing a weak series organization, prevailing of autonomic contour regulation of cardiac rhythm. During a spectral analysis a considerable decrease of waves energy with a big period, characterizing a sharp depression of the highest levels of blood circulation regulation (control con-

tours A and B according to [2]). Obviously, the processes on the Barcroft effect progressively developed (a decrease of parameters variability, characterizing the state of physiological functions). A sharp dynamics disturbance of BBB permeability for NA and AC (phase coincidence entering into a brain). Phenomena of such kind in any case resulted in a failure of adaptive abilities of cardiovascular system to a stable hypertension (>200 mm of mercury column), frequent death of animals (upto 50%).

Resonance amplification of antiphase oscillations of BBB permeability for sympatho- and parasympathomimetics under hypothermia of hypertensive animals triggered a natural rhythmicity of BBB functioning, in this case a stable normalization of blood pressure occurred. However only further serious study of neurophysiology of trigger regimens of hypothermia of mammals will demonstrate the perspective of their usage in clinic.

## REFERENCES

1. Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Ломакин И.И. и др. Нейрофизиологические процессы охлажденного мозга. - К.: Наукова думка, 1992. - 208 с.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука 1984. - 220 с.
3. Марченко В.С. // Проблемы криобиологии. - 1997. - № 4. - С. 14-20.
4. Марченко В.С., Бабийчук Г.А., Шило А. В. и др. // Пробл. криобиологии. - 1995. - № 3. - С. 10-19.
5. Марченко В.С., Бабийчук В.Г., Ломакин И.И. и др. // Пробл. криобиологии. - 1998. - №2. - С. 42-45.
6. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. - М.: Наука, 1981. - 280 с.
7. Селье Г. // Стресс без дистресса. - Рига: Виеда, 1992. - 109 с.
8. Словарь физиологических терминов. - М.: Наука, 1987. - 388 с.
9. Hoff F. Fieber. // Stuttgart: Thieme, 1957. - P.19-21.
10. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. - М.: Наука, 1986. - 244 с.
11. Судаков К.В. // Бюл. эксперим. биологии и мед. - 1997 - № 2. - С. 124-130.
12. Шерстнева О.С., Сауля А.И., Гуменюк С.С. и др. // Актуальные проблемы стресса. - Кишинев: Штиинца, 1976. - С. 259-268.
13. Styiken-Boudie H.A. Catecholamine receptors in nervous system - Nijmegen, 1975.- 171 p.

## ПРОНИКЛИВІСТЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ДЛЯ КАРДІОТРОПНИХ РЕЧОВИН ПРИ ГІПОТЕРМІЇ І ГІПЕРТЕНЗІЇ

Бабийчук В.Г.

Інститут проблем криобіології і кріомедицини НАН України, Харків

---

### РЕЗЮМЕ

Показано, що в умовах гіпотермії значно змінюються відносини центрального й автономного контуру регуляції серцевої діяльності, у зв'язку з чим підвищується вірогідність парадоксальних реакцій організму на застосування кардіотропних препаратів. Зміни знака хронотропного ефекту катехоламінів (КА) і ацетилхоміна (АХ) при гіпотермії залежить від підвищеної проникливості гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що необхідно враховувати в практичній медицині. Разом з тим лікувальні режими охолодження допомагають відновленню порушеного ритму центральної нервової і серцево-судинної системи, особливо в умовах емоційного стресу, однієї із причин виникнення захворювань людей.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** Центральна нервова система, серцево-судинна система, гіпотермія, ритмічні холодові впливи, катехоламіни, гематоенцефалічний бар'єр, емоційний стрес

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ КАРДИОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ГИПОТЕРМИИ И ГИПЕРТЕНЗИИ

Бабийчук В.Г.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

---

### РЕЗЮМЕ

Показано, что в условиях гипотермии могут существенно изменяться взаимоотношения центрального и автономного контуров регуляции сердечной деятельности, поэтому повышается вероятность парадоксальных реакций организма на применение кардиотропных препаратов. Изменение знака хронотропного эффекта катехоламинов (КА) и ацетилхолина (АХ) при гипотермии в значительной степени обусловлено повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЕБ), что необходимо учитывать в практической медицине. Вместе с тем лечебные режимы охлаждения способствуют восстановлению нарушенной ритмики функционирования нервной и

сердечно-сосудистой системы, особенно в условиях эмоционального стресса, одной из основных причин возникновения заболеваний человека.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, гипотермия, ритмичные холодные влияния, катехоламины, гематоэнцефалический барьер, эмоциональный стресс

# THE POLYVINYLPIRROLIDONE CONTENT CONTROL IN DRUGS AND BIOLIQUIDS

Chmilenko F.A, Sapa Yu.S., Chmilenko T.S., Kharun M.V.  
Dnepropetrovsk State University

## SUMMARY

The spectrophotometric method of determination of polyvinylpyrrolidone (PVP) with using of organic dyes brilliant yellow (BY) and bromophenol blue (BPB) is elaborated for the content control of PVP in medicinal object. The method has been tasted for determination of PVP in Haemodesum - N and also in urine. The error of determination is less than 4%.

**KEY WORDS:** polyvinylpyrrolidone, Haemodesum-N, spectrophotometry

## INTRODUCTION

The water-soluble polymers take significant role in medical chemistry. Polyvinylpyrrolidone presents special interest. PVP is used as a component of preparations with desintoxicational and prolongational actions and also as a pellet extender and in other forms for per-oral application and therefore it necessity to elaborate the method of its determination in medical samples [1]. For quantitatively determination of PVP in clinic practice there are following methods: by precipitation of trichlorine acetic acid with following determination of nitrogen in sediment [2,3]; by spectrophotometry with formation of brown-red complex with iodine [4,5] or with a kongo red dye [6]. The methods mentioned above give certain results in those cases when solutions in which polymer is determined do not contain a protein. The results of analysis of PVP in an urine or a blood plasma are distorted. In these cases before analysis a protein needs precipitating. This operation leads to lowered results because protein is eliminated with some PVP.

## MATERIALS AND METHODS

The initial  $4,0 \cdot 10^{-4}$  mol/l solutions of brilliant yellow and bromophenol blue dyes used were of analytical grade. The initial concentration of the PVP water solution constituted  $1,0 \cdot 10^{-2}$  mol/l ( $M_{rPVP}=8,0 \cdot 10^3$ ). The using solutions were prepared by diluting initial ones. The chloroform was spectroscopic grade. The necessary acid of environment was prepared by NaOH and  $H_2SO_4$  solutions. The other reagents were of analytical

grade. The spectra were recorded by using spectrophotometer SF-16 and Specord M-40, pH was controlling by a glass electrode ESL-6307 on ionometr EB-74.

## RESULTS AND DISCUSSION

Adding of PVP into dye-soluble system influence on the spectrum characteristics. This influence depends upon both a concentration and molecular mass of PVP. The interaction of PVP with bromophenol blue in a slight polar solvents, where the dye is in a sulfon form, leads to coloring of solution, which is familiar to  $HR^-$  form of reagent and this allowed to elaborate of method for determination of a polymer in bioliquids. PVP previously extracted from the urine with using of water solution of chloroform shaking with adding  $(NH_4)_2 SO_4$  during 20 minutes for quantity transferring PVP in organic faze. Then an organic faze is being separated the dye prepared in chloroform is being added and an optical density of solution is being measured for 420 nm with respect of blank solution.

Rightness of determination was controlled by the way of adding of polymer into the urine. Given method of determination of polymer do not require separating of protein that allows to determine quantitatively content of polymer in bioliquid.

A method has been elaborated for PVP determination by using of brilliant yellow (BY) dye. The chemical - analytical characteristics of brilliant yellow and its adduct (BY+PVP) are given in the Table 1.

Table 1

The chemical-analytical characteristics of brilliant yellow and its adduct with polyvinylpyrrolidone

Reagent's form	$\lambda_{mass}$	$\lambda_{add}$	pK	pH <sub>1/2</sub>	$\Delta\lambda$	$\Delta pH_{1/2}$	composition BY:PVP
$(H_2^+R^-)_2$	400	420	0,89	-0,15	20	1,04	4:1
$(HR^-)_2$	485	520	8,93	8,25	35	0,68	-

The optimal conditions for adduct formation are: pH 10,0 - 12,0 brilliant yellow concentration  $2 \cdot 10^{-5}$  mol/l. The Beer's law is abided when

polyvinylpyrrolidone is in interval of (8-88)mg/ml molar absorptivity is equal to  $8,4 \cdot 10^4$  for  $M_{PVP} = 8 \cdot 10^3$ .

Adding of PVP to BY solution causes absorption maximums shifting into long-wave region.  $pH_{1/2}$  of adduct formation is also shifted in more acid range in comparison with reagent's pK. PVP concentration influence on  $pH_{1/2}$  of adduct formation has been investigated.

**Table 2**  
**Polyvinylpyrrolidone determination in "Haemodesum - N" (n=4, p=0,95)**

mg/l	$\bar{x} \pm \Delta x$	$S_r$
11.0	$10.6 \pm 0.7$	0.04
14.0	$13.6 \pm 0.7$	0.03
20.5	$19.8 \pm 1.3$	0.04

## REFERENCES

1. Сидельковская Ф.П.. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. - М.: Наука. - 1970. - 150 с.
2. Zipf K. // Klin. Wsch. - 1944. - Vol. 23. - P. 340-344.
3. Ammon R., Nubling W. // Arzneimittel - Forsch. - 1956. - Vol. 6. - P. 565-567.
4. Жанталай Б.П., Сухарева З.И., Золотаева А.П.//Завод. лаборатория.- 1977.- Т. 43, № 12. - С. 1434-1435.
5. Levy G.B., Fergus D. // Anal. Chemistry. - 1953. - Vol. 25. - P. 1408-1410.
6. Скрипчук В.Г., Козубовский А.И.// Журн. аналит. химии. - 1987.- Т. 42, №3. - С. 389-397.

## КОНТРОЛЬ ВМІСТУ ПОЛІВІНІЛПІРРОЛІДОНУ В ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ ТА БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ

Чміленко Ф.О, Сапа Ю.С., Чміленко Т.С., Харун М.В.  
Дніпропетровський державний університет

### РЕЗЮМЕ

Для використання в медицині розроблено спектрофотометрична методика визначення вмісту полівінілпірролідону (ПВП) із застосуванням органічного барвника діамантового жовтого (ДЖ) або бромфенолового синього (БФС). Метод випробуваний при визначенні вмісту ПВП в Гмодезі-Н та сечі. Помилка методики склала менше 4%.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** полівінілпірролідон, Гемодез-Н, спектрофотометрія

## КОНТРОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Чмиленко Ф.А, Сапа Ю.С., Чмиленко Т.С., Харун М.В.  
Днепропетровский государственный университет

### РЕЗЮМЕ

Для применения в медицине разработан спектрофотометрическая методика определения поливинилпирролидона (ПВП) с применением органического красителя бриллиантового желтого (БЖ) или

35.4	$34.6 \pm 1.4$	0.02
------	----------------	------

The adduct polyvinylpyrrolidone - brilliant yellow formed in the alkali region is used for spectrophotometric determination of PVP.

The elaborated method for polyvinylpyrrolidone determination has been tested in "Haemodesum - N" (Table 2).

## CONCLUSION

The elaborating method for determination of PVP with using of a bromophenol blue in a chloroform allows to determine a true contain of polymer in bioliquid without preliminary separation of protein. The using of PVP - BPB complex give possibility to increase a sensibility of determination and to decrease the limit of revealing of polymer. A relative standard deflection for determination of PVP in Haemodesum - N and bioliquid is less than 0,04.

бромфенолового синего (БФС). Метод апробирован при определении содержания ПВП в Гемодезе-Н и моче. Ошибка методики составила менее 4%.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** поливинилпирролидон, гемодез-Н, спектрофотометрия



## **ISCHEMIA EFFECT ON ATPase ACTIVITY OF HEART MITOCHONDRIA IN YOUNG AND OLD RATS**

Dzuba V.N., Nikitchenko Yu.V., Shmonina T.A.

Research Institute of Biology of Kharkov National V.N. Karazin University

### **SUMMARY**

ATPase activity alterations in rats of different age groups during the total myocardial ischemia were studied. It was determined that only mitochondrial oligomycin-sensitive ATPase was sensitive to effect of the total myocardial ischemia. The fact that addition of magnesium ions in the incubation medium eliminated ischemic effect in 3-months old rats and weakened it in 24-months old rats pointed to important role of magnesium ions in structure-functional reconstruction of mitochondria under myocardial ischemia. Young 3-months old rats were established to be more tolerant to myocardial ischemic damage than old animals.

**KEY WORDS:** rats hearts, total myocardial ischemia. ATPase activity, age peculiarities

### **INTRODUCTION**

To understand the pathogenesis of myocardial ischemic injury it's necessary to realize which metabolic changes are the motives of irreversible destruction of cell structures and cardiomyocyte death. One of the main links of cellular metabolism affected by ischemia and hypoxia is energy exchange. However the role of mitochondria and level of high energy compounds in the mechanism of development of irreversible ischemic changes of cells isn't finally ascertained.

Ischemic damage of myocardial and other tissues was established to depend to a large extent on the structural and functional changes of mitochondria [1-3]. There are a lot of studies concerning the investigation of magnesium ions role in the regulation of functions of mitochondria as a whole and ATPase in particular [4, 5]. It's clear from these studies that there are certain currents of  $Mg^{2+}$  both inwards and outwards mitochondria depending of mitochondrial functional state. One of the consequences of ischemia is disturbance of cellular ionic homeostasis that in its own turn leads to the change of mitochondrial functional state. The study of ATPase activity in the different medium ( $\pm Mg^{2+}$ ,  $\pm EDTA$ ) seemed to be expedient for the clearing up the role of  $Mg^{2+}$  during myocardial ischemia.

The age aspect of ischemic damage is rather interesting but not finally decided [6 - 8]. The clearing up of the age peculiarities of ischemic damage may have practical importance for the elaboration of practical advices concerning treatment of the ischemia-suffering patients of different age groups.

Thus the main objective of present study was investigation of mitochondrial ATPase activity alterations in rats of different age groups

during the total myocardial ischemia.

### **MATERIALS AND METHODS**

**ANIMALS.** Wistar male-rats 3- and 24-months old were used in this study. All animals had been provided with feed and water ad libitum. During 16 - 18 hours before the experiment they were fasted.

**MODEL OF TOTAL MYOCARDIAL ISCHEMIA AND PREPARATION OF HEART HOMOGENATE.** After decapitation of rats hearts were rapidly excised and put in the glass moist chamber and incubated at  $t = 37^{\circ}C$ . Duration of ischemia was 30 or 120 min. After ischemic period hearts were immersed for 3 min to ice-cold isolation medium containing 170 mM KCl, 10 mM EDTA, 10 mM tris-HCl and 0,1% fatty-free bovine serum albumin (pH 7,4). Control hearts were rapidly excised and immersed for 3 min in ice-cold isolation medium without ischemic incubation period. After cooling the hearts were homogenized in isolation medium (tissue:medium - 1:3) for 1 min in homogenizer with Teflon pestle rotating at 800 rotations per min. The homogenates were filtered and kept at  $0^{\circ}C$ .

**MEASUREMENT OF ATPase ACTIVITY.** ATPase activity was measured potentiometrically [9]. Incubation medium contained 100 mM sucrose, 75 mM KCl, 3 mM tris-HCl (pH 7,5). The sequence of additions to incubation medium was the following: 20 mcl heart homogenate, 1 mM ATP, 160 mcM 2,4-DNP, 4 mcg oligomycin. ATPase activity determination was carried out in three modes:

- 1) no other additions beside mentioned above ones;
- 2) 1 mM  $Mg^{2+}$  was added in the incubation medium before addition of homogenate and other reagents;
- 3) 250 mM EDTA was added in the incuba-

tion medium before the addition of homogenate.

All measurements were performed at  $t = 37^{\circ}\text{C}$ .

**PROTEIN CONTENT DETERMINATION.** Protein content was determined according to the method of Lowry in Miller's modification [10].

**STATISTICAL ANALYSIS.** The results are expressed as the mean  $\pm$  SD. Differences between groups were analyzed by Student's t test. P value  $< 0,05$  was considered statistically significant [11].

## RESULTS AND DISCUSSION

The data about alterations of total ATPase activity of heart homogenate in control and after total ischemia of different duration are presented in Table 1. As shown in Table 1 30 min of total ischemia led to the significant increase of total ATPase activity in both age groups and in all three sets of experiments. It may be conditioned by the rise of  $\text{H}^+$  conduc-

tance of inner mitochondrial membrane during ischemia. Increase of ischemia duration from 30 to 120 min didn't lead to the additional rise of total ATPase activity. It may point to the fact that proton conductance of heart inner mitochondrial membrane was already maximal to 30 min of ischemia and the increase of ischemia duration didn't essentially affect this parameter.

In our study we didn't observed age peculiarities of ischemic effect on the total ATPase activity, it may indicate that proton conductance of inner mitochondrial membrane of young and old rats are of the same values.

Being the cofactor of ATPase magnesium ions are known to be necessary for normal functioning of this enzyme [4, 5]. Therefore in the presence of  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase is functioning more active (Table 1). After addition of EDTA the enzyme activity decreases because of  $\text{Mg}^{2+}$  deficiency as a result of EDTA- $\text{Mg}^{2+}$  - complex formation.

**Table 1**

**The total ATPase activity of rat heart homogenates (nmol  $\text{P}_i$  /min·mg protein; n = 6 - 9)**

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
<b>3 months</b>			
-	100.5 $\pm$ 10.1	176.3 $\pm$ 11.6*	178.3 $\pm$ 13.3*
$\text{Mg}^{2+}$	251.6 $\pm$ 13.9	323.2 $\pm$ 24.5*	340.8 $\pm$ 12.2*
EDTA	45.0 $\pm$ 1.6	105.1 $\pm$ 11.6*	93.3 $\pm$ 16.6*
<b>24 months</b>			
-	90.2 $\pm$ 6.7	165.3 $\pm$ 10.2*	150.5 $\pm$ 10.2*
$\text{Mg}^{2+}$	259.2 $\pm$ 14.0	331.3 $\pm$ 17.7*	324.6 $\pm$ 29.4*
EDTA	41.6 $\pm$ 2.7	114.9 $\pm$ 14.4*	110.2 $\pm$ 12.6*

\* -  $P < 0.05$  in comparison with control

The addition of uncoupler 2,4-DNP in the incubation medium is known to lead to sharp increase of proton membrane conductance and ATPase activation as a result (Table 2).

It follows from the results presented (Table 2) that in the absence of  $\text{Mg}^{2+}$  DNP-stimulated ATPase activity in response to ischemia had obvious age peculiarities. There were no changes of this enzyme activity in young (3 months) animals after 30 min of

ischemia. In old (24 months) rats the activity showed a tendency to decrease. More prolonged ischemia (120 min) caused statistically significant decrease of DNP-stimulated ATPase activity as compared with control (non-ischemic hearts), this decrease being more expressed in old rats. In old animals the decrease of the enzyme activity was statistically significant even in comparison with the level after 30 min of ischemia.

**Table 2**

**DNP-stimulated ATPase activity of rat heart homogenates (nmol  $\text{P}_i$  /min·mg protein; n = 5 - 10)**

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
<b>3 months</b>			
-	259.6 $\pm$ 19.7	266.7 $\pm$ 21.5	191.4 $\pm$ 22.4*
$\text{Mg}^{2+}$	285.3 $\pm$ 15.0	285.2 $\pm$ 19.5	275.1 $\pm$ 15.6
EDTA	214.2 $\pm$ 18.8	174.4 $\pm$ 13.8	141.3 $\pm$ 21.6*
<b>24 months</b>			
-	291.7 $\pm$ 15.5	244.0 $\pm$ 17.1**	174.6

			$\pm 11.5^{* **}$
Mg <sup>2+</sup>	$302.7 \pm 16.0$	$294.1 \pm 14.9$	$252.3 \pm 18.1^{* **}$
EDTA	$244.3 \pm 11.7$	$182.6 \pm 6.7^*$	$122.7 \pm 11.7^{* **}$

\* -  $P < 0,05$  in comparison with control;

\*\* -  $0,05 < P < 0,1$  in comparison with control;

\*\*\* -  $P < 0,05$  in comparison with 30 min ischemia

In the presence of Mg<sup>2+</sup> DNP-stimulated ATPase activity wasn't altered after 30 and 120 min of ischemia in young rats and had only a tendency to decrease after 120 min of ischemia in old rats (Table 2).

Probably Mg<sup>2+</sup> efflux from mitochondrial matrix takes place during ischemia [5]. And it leads to lowering of H<sup>+</sup> ATPase activity since the true substrate for this enzyme is Mg<sup>2+</sup> - ATP complex (Table 2). Adding Mg<sup>2+</sup> to the medium we supply Mg<sup>2+</sup> level and in that way normalize the enzyme functioning in 3 months old rats and lower the rate of decrease of DNP-stimulated ATPase activity in 24 months old animals. Inhibition of the enzyme activity in old rats after 120 min of ischemia is most likely connected with the irreversible ischemic damage of membranes. In the medium with EDTA DNP-stimulated ATPase activity was reduced. In this case age peculiarities were clearly expressed. The enzyme activity was reduced in 1,2 and 1,5 times in comparison with control group after 30 and 120 min of ischemia in young rats, respectively, and in 1,3 and 2,0 times in old rats, respectively. The decrease of this activ-

ity in old rats was already statistically significant after 30 min of ischemia (Table 2). So far the study was carried out on the system of homogenate where other ATPases, not only H<sup>+</sup> - ATPase, function it's important to elucidate if the observed alterations were connected with mitochondrial ATPase. With the purpose of elucidating this question oligomycin, the specific inhibitor of mitochondrial ATPase, was added in the incubation medium. In such a case mitochondrial ATPase was inhibited and only oligomycin-resistant activity was remained. It follows from results presented (Table 3) there were no age peculiarities of this activity. The value of this activity was lesser than total DNP-stimulated activity value (Table 2). This fact gives evidence that extramito-chondrial oligomycin-resistant ATPase is a very little part of total ATPase activity. We didn't observe ischemic effect on the level of oligomycin-resistant ATPase activity in both sets of experiments (-Mg<sup>2+</sup> and +Mg<sup>2+</sup>, Table 3). It indicated that extramitochondrial DNP-stimulated oligomycin-resistant ATPase practically wasn't sensitive to ischemia.

**Table 3**

**Oligomycin-resistant ATPase activity of rat heart homogenates  
(nmol P<sub>i</sub> /min·mg protein; n = 5 - 10)**

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
<b>3 months</b>			
-	$56.2 \pm 4.7$	$64.2 \pm 2.7$	$63.2 \pm 6.3$
Mg <sup>2+</sup>	$123.9 \pm 8.0$	$129.7 \pm 10.4$	$127.1 \pm 5.5$
<b>24 months</b>			
-	$63.9 \pm 1.7$	$63.9 \pm 3.6$	$57.8 \pm 4.8$
Mg <sup>2+</sup>	$131.3 \pm 14.2$	$138.5 \pm 13.3$	$132.1 \pm 8.2$

The difference of total DNP-stimulated ATPase activity and oligomycin-resistant ATPase one is DNP-stimulated oligomycin-sensitive ATPase activity (Table 4). This parameter reflects the state of especially mitochondrial ATPase. In course of comparison of absolute values of activity of oligomycin-resistant ATPase (Table 3) and mitochondrial DNP-stimulated oligomycin-sensitive ATPase (Table 4) one can see that activity of the last

enzyme in the medium without Mg<sup>2+</sup> was 3.6 - 3.7 - fold higher than oligomycin-resistant one in control group. This ATPase is clearly shown from the presented data (Table 4) to be sensitive to ischemia. These facts testify to just mitochondrial ATPase makes the main contribution to DNP-stimulated ATPase activity of cells and just it is affected by ischemia in the first step.

**Table 4**

**Oligomycin-sensitive DNP-stimulated ATPase activity of rat heart homogenates  
(nmol P<sub>i</sub> /min·mg protein; n = 6 - 9)**

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
<b>3 months</b>			
-	$210.5 \pm 23.6$	$216.3 \pm 15.7$	$143.1 \pm 19.4^{* **}$

Mg <sup>2+</sup>	161.4 ± 9.0	155.6 ± 11.7	148.0 ± 14.0
EDTA	166.4 ± 19.8	132.9 ± 11.0	104.1 ± 16.9*
<b>24 months</b>			
-	230.3 ± 14.6	180.2 ± 16.5*	120.3 ± 8.8*,**
Mg <sup>2+</sup>	183.0 ± 9.9	145.7 ± 8.0*	120.2 ± 12.9*,***
EDTA	198.3 ± 10.8	135.1 ± 9.9*	92.8 ± 9.9*,**

\* - P < 0,05 in comparison with control;

\*\* - P < 0,05 in comparison with 30 min ischemia;

\*\*\* - 0,05 < P < 0,1 in comparison with 30 min ischemia

From the data presented (Table 4) the clear age peculiarities of the enzyme functioning (medium without Mg<sup>2+</sup>) during ischemia are shown. 30 min of ischemia did no effect in young rats while this ischemic period resulted in significant decrease of oligomycin-sensitive DNP-stimulated ATPase activity in old animals. 120 min of ischemia led to significant drop of the enzyme activity in both age groups in comparison with control and even with the activity levels after 30 min of ischemia. Addition of Mg<sup>2+</sup> in the assay medium normalized situation in 3-months old rats whereas in 24-months old animals Mg<sup>2+</sup> only slightly ameliorated situation as compared with the results obtained in the me-

dium without Mg<sup>2+</sup>.

Thus in result of our study we came to the following conclusions:

- 1) from all studied enzymes only mitochondrial oligomycin-sensitive ATPase was sensitive to effect of total myocardial ischemia;
- 2) young 3-months old rats were more tolerant to ischemic damage than old ones;
- 3) addition of Mg<sup>2+</sup> in the incubation medium eliminated ischemic effect in 3-months old rats and weakened it in 24-months old rats. It points to important role of magnesium ions in structure- functional reconstruction of mitochondria under myocardial ischemia.

## REFERENCES

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - М.: Медицина, 1989. - 368 с.
2. Griffiths E.J., Halestrap A.P. // *Biochem. J.* - 1995. - Vol. 307. - P. 93 - 98.
3. Almeida A., Allen K.L., Bates T.E., et al. // *J. Neurochem.* - 1995. - Vol. 65, № 4. - P. 1698 - 1703.
4. Fleury B., Di P.A., Godinot C. et al. // *Biochimie.* - 1980. - Vol. 62, № 10. - P. 733 - 737.
5. Лемешко В.В., Маланда П. // *Укр. биохим. журн.* - 1986. - Т. 61, № 1. - С. 64 - 71.
6. Tani M., Sukanuma Y., Hasegawa H., et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29, № 11. - P. 3081 - 3089.
7. McCully J.D., Levitsky S. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1996. - Vol. 793. - P. 305 - 318.
8. Tani M., Sukanuma Y., Hasegawa H. et al. // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95, № 11. - P. 2559 - 2566.
9. Болдырев А.А. Транспортные иденозинтрифосфатазы. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1977. - 126 с.
10. Miller G.D. // *Anal. Chem.* - 1959. - Vol. 31, № 5. - P. 964 - 966.
11. Терентьев П.В., Ростова Н.С. Практикум по биометрии. - Л.: Изд-во ЛГУ, 1977. - 151 с.

## ВПЛИВ ІШЕМІЇ НА АТФазну АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ МОЛОДИХ І СТАРИХ ЩУРІВ

Дзюба В.Н., Нікітченко Ю.В., Шмоніна Т.А.

Науково-дослідний інститут біології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Вивчено зміни АТФазної активності у щурів різного віку при тотальній ішемії міокарда. Встановлено, що тільки мітохондріальна олігоміцин-чутлива АТФаза виявила чутливість до тотальної ішемії міокарда. Додавання іонів магнію до середовища інкубації знімає вплив ішемії у 3-місячних щурів та послаблює його у 24-місячних щурів, що свідчить про важливу роль іонів магнію в структурно-функціональній перебудові мітохондрій при ішемії міокарда. Встановлено, що молоді, 3-місячні, щури більш стійкі до ішемічного пошкодження міокарда, ніж старі тварини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серця щурів, тотальна ішемія міокарда, АТФаза активність, вікові особливості

# ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ НА АТФазную АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

Дзюба В.Н., Никитченко Ю.В., Шмонина Т.А.

Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета  
им. В.Н. Каразина

---

## РЕЗЮМЕ

Изучены изменения АТФазной активности у крыс разного возраста при тотальной ишемии миокарда. Установлено, что только митохондриальная олигомицин-чувствительная АТФаза проявляла чувствительность к тотальной ишемии миокарда. Добавление ионов магния в среду инкубации снимает влияние ишемии у 3-месячных крыс и ослабляет его у 24-месячных крыс, что свидетельствует о важной роли ионов магния в структурно-функциональной перестройке митохондрий при ишемии миокарда. Установлено, что молодые, 3-месячные, крысы более устойчивы к ишемическому повреждению миокарда, чем старые животные.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердца крыс, тотальная ишемия миокарда, АТФазная активность, возрастные особенности

## EEG PECULIARTITIES AND KINDLED SEIZURES UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Godlevsky L.S., Shandra A.A.,<sup>1</sup> Brusentsov A.I.,<sup>2</sup> Barnyak E.M., Mazko A.M., Mandel A.V., Zhylinskaya A.V.,<sup>2</sup> Oleynik A.A.<sup>1</sup>  
Biophysics, Computer Science and Medical Devices Department, Dept. of Normal Physiology,<sup>1</sup>  
Dept. of Neurology,<sup>2</sup> State Medical University, Odessa

### SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation (TMS) at low frequency (2/s for 10 s, 0.1 Tl at the height of the impulse peak) induced an increase in delta bandwidth power and a marked reduction in theta and alpha rhythms in the basal EEG in rats kindled via amygdalar electrical stimulation (ES). A marked reduction in beta and gamma bandwidth power was also seen. All effects were seen within half an hour of TMS and were brain structure-dependent. Amygdalar ES did not induce generalized clonic-tonic fits when applied to kindled rats after TMS. The duration of generalized epileptiform activity was also shorter after TMS. A reduction in theta, beta, and gamma rhythms and an increase in delta rhythm at the moment of cessation of epileptiform discharge (ED) (last 16 s of discharge) in TMS-kindled rats were observed. Thus, a suppressive antiseizure effect can be seen when relatively low intensity TMS is used, and the effects might be mediated through delta rhythmogenesis activation.

**KEY WORDS:** transcranial magnetic stimulation, amygdalar kindling, EEG, seizures

### INTRODUCTION

An increase in the threshold of after-discharge (AD) induction after high-frequency (20Hz for 3 s) transcranial magnetic stimulation (TMS) has been seen in experiments on rats and quenching of the threshold of kindled amygdalar seizures after low-frequency (1Hz) TMS had been demonstrated [3, 17].

The mechanisms implicated in the effects of TMS on seizures/seizure susceptibility are controversial and have been suggested to involve either the inhibition of seizures [5, 13, 14, 15] and reduced cortical excitability or the breaking down of pair-pulse inhibition in the hippocampus.

Seizures can be induced by TMS [19] and this effect might be explained by additional depolarization of epileptized neurons as a result of relatively strong currents induced by TMS. Thus, it is reasonable to suggest that the general principle of artificial stimulation of brain structures in epileptology, namely, a decrease in the risk of facilitation and an increase in inhibition during the course of a reduction in the intensity of high-frequency electrical stimulation, might also be applicable to TMS [2, 16]. The aim of the present work was therefore to investigate whether less intense TMS (0.1 Tl instead of 1 Tl) could induce antiepileptic effects in amygdalar kindled rats.

### MATERIALS AND METHODS

#### Animals

Male Wistar rats with a starting weight of 180-250 g were used and were kept under standard conditions (constant temperature of 23°C, 60% relative humidity, 12 h dark/light cycles, standard diet and tap water given *ad libitum*).

Procedures involving animals and their care were conducted in conformity with the University guidelines that comply with international laws and policies (European Community Council Directive 86/609, OJ L 358, I, December 12, 1987; National Institute of Health *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, US National Research Council, 1996).

#### General surgery

Animals were anesthetized with nembutal ("Ceva", France, 35 mg/kg, i.p.) and implanted stereotaxically with bipolar electrodes (nichrome wires insulated except for the tips, wire diameter 0.12 mm, interelectrode distance 0.25 mm) in the left basolateral amygdala (AP=2.2; L= .7; H=8.5, according to the rat brain atlas [9]). Reference monopolar electrodes were implanted in the right basolateral amygdala, right ventral hippocampus (AP=-4.3; L=4.5; H= 8.0), left frontal cortex (AP=1.7; L=2.0; H=1.0), and left occipital cortex (AP=-6.3; L=3.0; H=1.0). Indifferent electrodes were fixed to the nasal bones. Electrodes were fixed to the skull with dental cement. Starting one week after surgery, the rats were handled daily and adapted to the experimental setup.

#### Kindling procedure

Kindling was started 10-14 days after surgery. Electrical stimulation of the amygdala was performed using an ESU-2 universal electro-stimulator (former Soviet Union). Electrical stimuli (60 Hz, duration 1 ms) were applied for a total duration of 1 s. For kindling, the intensity of electrical current used was 80-140  $\mu$ A, depending on its ability to induce after-discharge [10]. Generalized clonic-tonic seizures were seen following daily stimulation for 20-27 days. The severity of convulsions was evaluated according to the scale described by Racine.

#### **EEG acquisition and analysis**

The EEG signals were sampled at 256 samples/s using a data acquisition board (National Instruments, USA), and stored for off-line analysis. The signals were filtered with the bandpass set at 0.5-40 Hz. Fast Fourier Transform analysis was performed on 16-s samples ("Labview-5.0" software modified for EEG). The polygraph records were inspected visually and epochs containing artifacts discarded. The post-TMS change in the power of the different bandwidths of EEG ( $\mu$ V<sup>2</sup>) registered at the beginning and at the end of ES-induced epileptic discharge was calculated with respect to corresponded indices in sham-TMS kindled rats and presented as the percentage increment or decrement of different bandwidths power. The frequencies were grouped into 5 bands of 0.5-4, 4-8, 8-12, 12-25, and 25-40 Hz.

#### **TMS**

The magnetic impulse generator, based on the electronic chain theory, was constructed in the Department of Biophysics, Informatics, and Medical Equipment. Theoretical analysis showed that the parameters of the impulses were a duration of 1 ms, an amplitude of magnetic induction between peaks of 0.2 Tl, and a current velocity in the coil of 1.0A/ $\mu$ s. The frequency of impulses was 2 per second, and the duration of stimulation 10 s. The shape of the impulse was sinusoidal, with the heights of the positive and negative deviations being 0.12 and 0.08 Tl, respectively. The wire diameter was 2.0 mm and the coil contained 60 turns of wire.

To minimize the effect of current induction in electrodes during TMS, the coil was placed such that the lines of magnetic field were directed in parallel to the electrodes and all wires were disconnected from the plugs during TM stimulation. Therefore, stimulation of the temporo-parietal zones was performed with a coil surface to skull surface distance of 2.5 sm. During stimulation, locomotor components resulting from single impulses were not observed.

TMS was performed 24 h after the last kindled ES. Sham-TMS kindled rats were used as controls when effects on seizures and epileptiform activity in brain structures were investigated.

#### **Histology**

At the end of the experiments, the rats were anesthetized with pentobarbital sodium and perfused with paraformaldehyde. Frozen slices (32  $\mu$ m) of the brain were then prepared and every alternate section mounted on gelatin-coated slides, stained with neutral red, covered with a cover-slip, and examined by light microscopy. In all the rats used in the analysis, the electrodes were shown to be inserted at the appropriate location.

#### **Data analysis**

The bandwidth power data were analyzed by 1-way ANOVA, followed by the Newman-Keuls test. Numbers of rats showing seizures were analyzed using the Fisher test.

### **RESULTS AND DISCUSSION**

#### **EEG of kindled rats before TMS**

As shown in the Table, in kindled rats, the greatest index seen in all brain areas before TMS was for the delta bandwidth. Theta and beta activities were in second and third positions, respectively, in the majority of structures, while the power of alpha and gamma frequency bands was less pronounced. It should be noted that the power of the delta, alpha, and theta bandwidths was least pronounced in the right (unstimulated) amygdala and hippocampus. There were no structure-dependent differences in beta rhythm power, while gamma rhythm was lowest in the frontal cortex.

#### **EEG of kindled rats after TMS**

TMS was followed by changes in the power of delta activity, which increased by 24.8% in the hippocampus in comparison with the pre-TMS level ( $P < 0.05$ ). It should also be noted that the difference in delta bandwidth power seen between the unstimulated amygdala and both cortical zones was lost following TMS.

Theta rhythm in the hippocampus did not change significantly after TMS ( $P > 0.05$ ), whereas, in all other structures, a marked reduction in theta activity was clearly seen, this being most marked in the frontal cortex (54% reduction) and least in the stimulated amygdalar zone (27% reduction) ( $P < 0.05$ ).

Marked reduction in the power of alpha activity was seen in the post-TMS period, with a 50% reduction in the frontal cortex and a 26% reduction in the hippocampus ( $P < 0.05$ ). The non-stimulated

amygdala and the frontal cortex showed least alpha activity after TMS.

Beta activity was reduced by 26% and 39% ( $P<0.05$ ) in the right amygdala and frontal cortex,

respectively, after TMS. Gamma activity was reduced by 31% in the stimulated amygdala and by 28% in the hippocampus ( $P<0.05$ ).

**Table**

**EEG effects of TMS in kindled rats (M±SEM)**

	<b>Amygdala (left)</b>	<b>Amygdala (right)</b>	<b>Frontal cortex (left)</b>	<b>Occipital cortex (left)</b>	<b>Hippocampus (right)</b>
<b>DELTA RHYTHM</b>					
Pre-TMS (n=6)	69.0±4.0	47.8± 3.1 *	67.7± 7.9 #	65.8± 6.1 #	43.6± 1.9
Post-TMS (n=7)	68.7± 2.0	56.3± 3.3	59.9± 3.7	62.8± 3.8	54.4± 2.4* (!)
<b>THETA RHYTHM</b>					
Pre-TMS (n=6)	45.3± 2.6	34.4± 2.2*	53.3± 4.7*#	56.2± 4.4*#	31.9± 1.8* @ &
Post-TMS (n=7)	33.1± 1.5 (!)	24.2± 1.6* (!)	24.7± 1.7* (!)	34.7± 2.6# @	29.0± 1.6 (!)
<b>ALPHA RHYTHM</b>					
Pre-TMS (n=6)	22.0± 1.5	17.7± 1.3	21.8± 1.5	24.4± 2.0	19.1± 2.3# &
Post-TMS (n=7)	15.2± 0.8 (!)	11.1± 1.3 (!)	10.8± 0.5 (!)	17.3± 1.4 # @	14.0± 0.8 (!)
<b>BETA RHYTHM</b>					
Pre-TMS (n=6)	35.0± 2.6	36.3± 1.8	35.0± 2.7	38.6± 1.9	37.7± 4.5
Post-TMS (n=7)	26.4± 1.2	26.8± 1.5 (!)	21.1± 1.2 (!)	31.1± 0.4 @	28.5± 2.6
<b>GAMMA RHYTHM</b>					
Pre-TMS (n=6)	13.4± 1.3	15.3± 1.0	10.7± 0.3	14.7± 0.6 @	16.4± 1.4 @
Post-TMS (n=7)	9.2± 0.6 (!)	12.5± 1.0	9.2± 0.3	14.9± 0.4 * @	11.8± 0.9 (!)

Note: all data are presented in  $\mu V^2$

\*  $P<0.05$  compared with the left amygdala, #-  $P<0.05$  compared with the right amygdala, @-  $P<0.05$  compared with the frontal cortex, &-  $P<0.05$  compared with the occipital cortex. (!)-  $P<0.05$  compared with the control group.

**Effects of TMS on ES-induced seizures and epileptiform discharges**

When amygdalar ES was carried out in the 30 min following TMS, generalized clonic seizures of body muscles were seen in 4/7 rats, the remaining 3 rats showing rearing and serial clonic seizures of the forelimbs. In the control group (sham TMS), all 6 animals demonstrated generalized clonic-tonic fits, the animals falling and showing postseizure depression ( $P<0.025$ ). The duration of the ES-induced epileptiform activity was  $58.7 \pm 6.0$  s in the sham-TMS rats and  $32.3 \pm 4.7$  s in the TMS group ( $P<0.05$ ).

The dynamics of the average power of different bandwidths is presented in Fig. 1. A reduction in the power of delta activity was seen in almost all structures at the beginning of the ED, while, at the end, all indices returned to the level of those in the control group (Fig. 1A). The power of theta activity decreased at the end of ED in all structures studied, while, after TMS (before amygdalar ES), a prevalence of theta activity power was seen in the left amygdalar zone (Fig. 1B). The power of alpha activity was also prevalent in the left amygdala; during the course of ED development, this index did not change in most structures with the

exception of the occipital cortex, which showed marked reduction of the average power of alpha band activity (Fig 1C). In TMS-treated rats, the power of beta activity was prevalent in the left amygdala and occipital cortex, and a marked reduction in the average power of beta activity was seen in all structures studied at the end of ED (Fig. 1D). A similar marked reduction was seen in almost all structures when the dynamics of the power of gamma activity was investigated, the left amygdala being the only structure not affected (Fig. 1E).

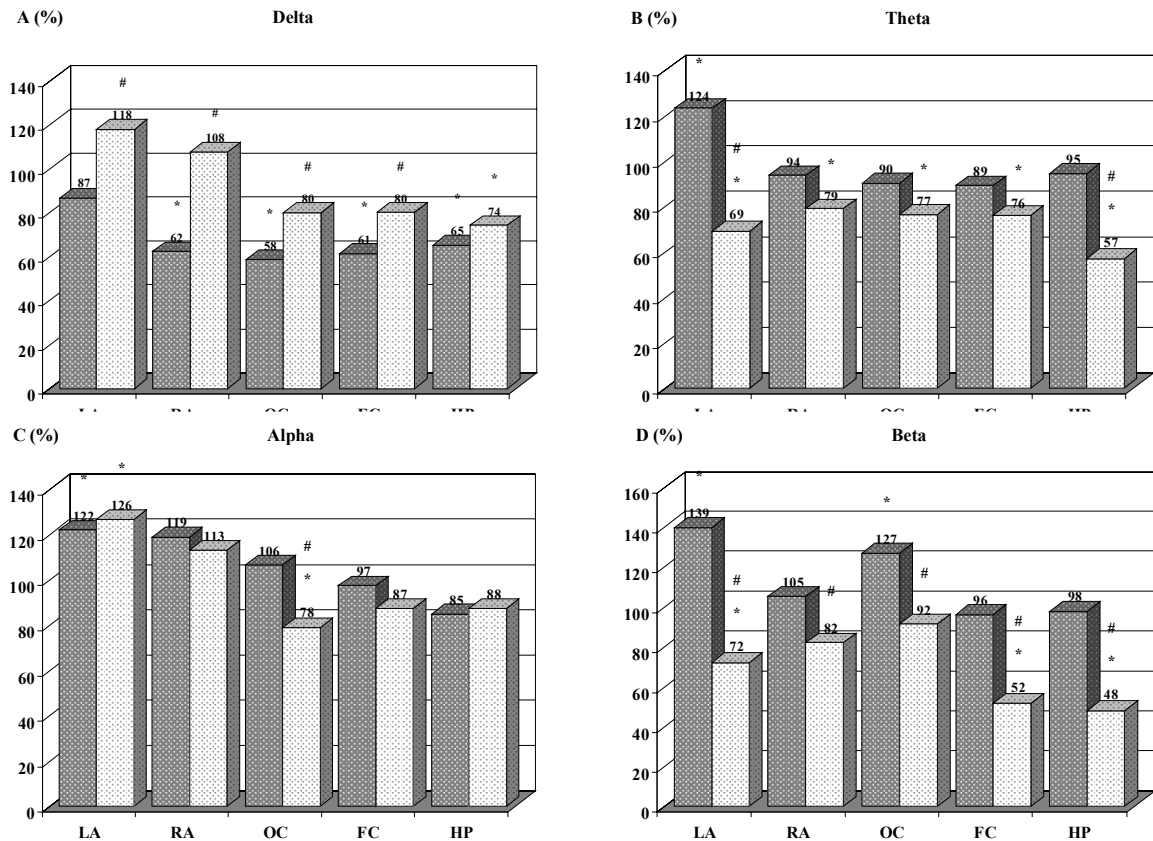
Thus, during the course of kindled ED development under conditions of TMS, a marked reduction in the power of theta, beta, and gamma rhythm was seen, while delta rhythm increased. Alpha activity was not affected by TMS.

Our data show that TMS caused profound EEG changes in kindled rats. The most marked effect was the general reduction in the power of alpha activity in all brain structures. Reduced theta activity was also seen in all structures, except the hippocampus. In contrast the reduction in the power of the beta and gamma bandwidths was less widespread, and delta activity even increased in the hippocampus.



It is of interest to note that delta-type activity is associated with increased inhibition in the neocortex [1] and seizure susceptibility would therefore be expected to be reduced. The same is true of the slow-wave component of spike-wave epileptiform activity [4]. The reduction in alpha activity might also be regarded as abolition of the thalamic-derived facilitation of epileptic discharge in cortical structures [7]. The reduction in the higher fre-

quencies of EEG activity might also contribute to the TMS-induced EEG changes of epileptogenesis, since EEG desynchronization is determined by activation of the ascending reticular formation during the course of which seizure susceptibility is reduced [8, 12].



**Fig. 4.** Effect of TMS on the dynamics of power of different EEG bandwidths in brain structures at the beginning (dark column) and end (light column) of kindled epileptiform discharge. LA and RA, left and right amygdala; OC and FC, occipital and frontal cortex; HP hippocampus. The power index is shown as a percent of that in sham-TMS rats (100%). \*P<0.05 compared with the control group. #P<0.05 compared with the same index at the beginning of epileptiform discharge.

When EEG analysis was performed after amygdalar ES, the observed results conflicted with the above interpretation of the different roles played by certain mechanisms of rhythmogenesis. Thus, at the beginning of ED, a marked reduction in the power of the delta band was seen, while the power of alpha band activity was unchanged. Such dynamics, the opposite of what might be expected, might be explained both by the shift to new harmonics during the course of ED generation and by the “overcoming” of the antiepileptic effect of delta rhythmicity and the intensification of proepileptogenic alpha rhythmogenesis by powerful epilepto-

genic drives. Thus, the initial phase of ED development might be considered as an insufficiency of the “antiepileptic” state of the brain reflected by net changes in the different bands of EEG activity. Such an explanation is supported by the subsequent reversal of the above picture at the end of ED development, namely, the restoration of a high level of delta activity.

Together with shortening of ED, a decrease in behavioral seizures was seen when amygdalar ES was performed after TMS, supporting the idea that TMS initially affects central mechanisms of generation of epileptogenic excitation. This suggestion

is in good agreement with the results of Ebert and Ziemann [3] who demonstrated raising of the threshold of kindling AD precipitation in rats. In addition, our data demonstrate the efficacy of low-frequency TMS of relatively low intensity under conditions of kindling development. In terms of the low frequency and low intensity our data extend previous results and show prevention of the spreading of ED to be a central mechanism in antiepileptic TMS action. Taking together our results and those of other authors, it seems that TMS has two principal modes of antiepileptic drugs action [18], the raising of the threshold for the generation of epileptic phenomena and a reduction in propa-

gation of epileptogenesis via suppression of the neuronal chains involved in the generation of ictal activity.

Since kindled seizures are a model for complex partial seizures [6], relatively low intensity TMS might be considered as a possible therapeutic approach for this form of epilepsy, as previously shown for higher intensity TMS [13].

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Thomas Barkas for the translation of article and dr. A. Mazarati for critical remarks.

#### REFERENCES

1. Биниуришвили Р.Г., Вейн А.М., Гафуров Б.З. и др. Эпилепсия и функциональное состояние мозга. М.: Медицина, 1985.
2. Chen R., Gerloff C., Classen J., et al. // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* - 1997. - №105. - P. 415-421.
3. Ebert U., Ziemann U. // *Neurosci. Lett.* - 1999. - №273. - P. 155-158.
4. Gloor P. // *Epilepsia.* - 1979. - №20. - P. 571-588.
5. Levkovitz Y., Marx J., Grisaru N., et al. // *J. Neurosci.* - 1999. - №19. - P. 3198-3203.
6. Löscher W., Rundfeld C. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1991. - №258. - P. 483-489.
7. Neal H., Keane P.E., // *Clin. Neurophysiol.* - 1991. - №48. - P. 318-326.
8. Okudzava V.M., Mestvirishvili L.P., Bagashvili T.I. // *Physiol. J.* - 1979. - №65. - P. 1465-1472.
9. Paxinos G. and Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4th. Ed. Academic Press, San Diego, CA, 1998.
10. Racine R.J. // *EEG and Clin. Neurophysiol.* - 1972. - №32. - P. 263-279.
11. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. *Kindling and epileptic activity.* Astroprint, Odessa, 1999.
12. Shouse M.N., Siegel J.M., Wu M.F., et al. // *Brain Res.* - 1989. - №505. - P. 271-282.
13. Steinhoff B.J., Stodieck S.R.G., Paulus W., et al. // *Neurology.* - 1992. - №42. - P. 1429-1430.
14. Tergau F. // *Lancet.* - 1999. - №353. - P. 2209.
15. Wang H., Wang X., Scheich H. // *Neuro Report.* - 1996. - №7. - P. 521-525.
16. Wassermann E.A. // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* - 1998. - №108. - P. 1-16.
17. Weiss S.R.B., Li X.L., Rosen J.B. et al. // *Neuroreport.* - 1995. - №6. - P. 2171-2176.
18. White H.S., H.H. Wolf, E.A. Swinyard G.A. et al. // *Epilepsia.* - 1992. - №33. - P. 564-572.
19. Ziemann U., Steinhoff B.J., Tergau F., et al. // *Epilepsy Res.* - 1998. - №30. - P. 11-30.

## ОСОБЛИВОСТІ ЕЕГ ТА КІНДЛІНГОВИХ СУДОМ ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО МАГНІТНОГО ПОДРАЗНЕННЯ

Годлевський Л.С., Шандра О.А.,<sup>1</sup> Брусенцов О.І.,<sup>2</sup> Барняк Е.М., Мацко О.М., Мандель О.В., Жилинская Г.В.,<sup>2</sup> Олейник А.А.<sup>1</sup>

Кафедра біофізики, інформатики та медичної апаратури, кафедра нормальної фізіології,<sup>1</sup> кафедра неврології<sup>2</sup> Одеського державного медичного університету

#### РЕЗЮМЕ

Транскраніальне магнітне подразнення (ТМП) низької частоти (2/с на протязі 10 с, 0,1 Тл на висоті імпульсу) індукувало збільшення потужності дельта- ритму і суттєво редукувало тета та альфа- ритми фонові ЕЕГ у щурів з кіндлінгом, який було викликано електричними подразненнями (ЕП) мигдалика. Суттєва редукція потужності бета- та гамма ритмів також мала місце. Всі зазначені ефекти розвивались на протязі

півгодини з моменту ТМП і їх виразність в структурах мозку була різною. ЕП мигдалика не супроводжувалась розвитком генералізованих клоніко-тонічних нападів у кіндлінгових щурів після ТМП. Тривалість генералізованих епілептиформних проявів також була зменшена після ТМП. У кіндлінгових щурів з ТМП спостерігалась редукція тета, бета і гамма ритмів при одночасному збільшенні дельта ритму в момент припинення епілептиформного розряду (останні 16 с розряду). Таким чином, відносно низькоінтенсивна ТМП супроводжується розвитком протисудомного ефекту, який супроводжується підсиленням дельта ритму.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** транскраніальна магнітна стимуляція, мигдаликовий кіндлінг, ЕЕГ, судоми

## ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ И КИНДЛИНГОВЫХ СУДОРОГ В УСЛОВИЯХ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Годлевский Л.С., Шандра А.А.,<sup>1</sup> Брусенцов А.И.,<sup>2</sup> Барняк Е.М., Мацко А.М., Мандель А.В.,  
Жилинская А.В.,<sup>2</sup> Олейник А.А.<sup>1</sup>

Кафедра биофизики, информатики и медицинской аппаратуры, кафедра нормальной физиологии,<sup>1</sup>  
кафедра неврологии<sup>2</sup> Одесского государственного медицинского университета

---

### РЕЗЮМЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) низкой частоты (2/с в течение 10 с, 0,1 Тл на пике импульса) индуцирует увеличение мощности дельта-ритма и существенную редукцию тета и альфа-ритмов в фоновой ЭЭГ у крыс с киндлингом, вызванным электрической стимуляцией (ЭС) миндалины. Существенная редукция мощности бета- и гамма ритмов также имела место. Все указанные эффекты развивались в течение получаса с момента ТМС и их выраженность в структурах мозга была разной. Амигдаллярная ЭС не сопровождалась развитием генерализованных клонико-тонических приступов у киндлинговых крыс после ТМС. Длительность генерализованных эпилептиформных проявлений также была короче после ТМС. У киндлинговых крыс с ТМС отмечалась редукция тета, бета и гамма ритмов при одновременном увеличении дельта ритма в момент прекращения эпилептиформного разряда (последние 16 с разряда). Таким образом, относительно низкоинтенсивная ТМС сопровождается развитием противосудорожного эффекта, развивающегося на фоне усиления дельта ритма.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транскраниальная магнитная стимуляция, амигдаллярный киндлинг, ЭЭГ, судороги

# THE VARIETY OF FACTORS THAT INFLUENCE THE BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE LIMB SKIN DURING LENGTHENING

Grebeniuk L.A., Popkov A.V., Shchurov V. A.

Russian Ilizarov Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics Kurgan

---

## SUMMARY

The aim of this work is to analyze the influence of some factors on biomechanical behavior of the human skin in natural growth and in graduated lengthening with application of the Ilizarov fixator.

45 healthy individuals of various age and 104 patients suffering from congenital shortening of one lower limb or osteomyelitic sequelae have been examined. The limb discrepancy was eliminated by mono- and bilocal osteosynthesis with application of the Ilizarov fixator. The amount of lengthening comprised 3 - 14 cm, its relative value achieved 6 - 30%. Distraction started in 5 days following fixator placement.

Biomechanical parameters were determined with the help of the device designed by A.A. Utenkin. The method allows for studying skin deformation properties - shift stiffness ( $S$ , kg/mm<sup>2</sup>) by minimal in time loading but constant in value moment, as well as for calculation of the amount of relative deformation (stretching,  $\xi$ , %). The work reports on the effect of different factors – structural and age ones, conditions of reparative lengthening and processes of regeneration – on the mechanical behavior of the limb skin in shortening of different etiology and gradual traction for equalizing limb length.

There is a number of factors having influence on the skin biomechanics of the human extremity: 1 - structural peculiarities of the collagen bundles and elastic fibres in the papillary and reticular dermis layers (collagenous fibres make up 98% of the connective dermis tissue and provide its high stiffness). The conformation principle of the collagenous and elastic fibrillas and fibres is their spiral character. 2 - the type of the collagen viscosity in the dermis, especially in its deep layers; 3 - age factor; 4 - an amount and etiology of limb shortening in patients with the locomotor system orthopaedic pathology; 5 - the method of limb shape modeling (lengthening and deformity correction) in the conditions of the guided transosseous osteosynthesis (mono- and bilocal osteosynthesis); 6 - skin regeneration (Ilizarov effect) as a consequence of the formogenetic effect appearing in the conditions of tension stress.

**KEY WORDS:** biomechanical behavior of the human skin, natural growth, graduated lengthening, Ilizarov fixator

## INTRODUCTION

Human skin has a number of important functions. It covers the entire human body and defends the underlying tissues from injuries and impacts. Its total surface in an adult person comprises 1.5-2.0 square metres while its volume is 1/6<sup>th</sup> - 1/7<sup>th</sup> part from the entire body. The skin structure in humans has a particular difference from that of the animals caused by a phylogenetically conditioned upright human stature, absence of hair integument and social existence (Ye.V. Vinogradova, 1975). The human skin is also characterized by its lower mobility relevant to the underlying tissues and by a larger diameter of collagenous bundles in the transverse section (100-200  $\mu$ m in a human and 30-40  $\mu$ m in a pig).

When modelling the limb shape (lengthening and/or thickening) all the components of the segment under lengthening turn to the condition of tension and deformation. As previously stated, a successful surgical lengthening depends upon a stable osteosynthesis, low traumatism of the surgical intervention, a full blood supply, an optimal rate and frequency of distraction, preservation of the limb function. All these conditions

have been mostly referred to bone regeneration while the influence of various factors on soft tissues, surrounding the lengthened bone, has been less intensively studied. And while definite success has been achieved in studying morphological parameters of soft tissues during limb lengthening in experiment on animals, the research of human limb soft tissue structural and functional reconstruction in vivo has been insufficient.

Functional and radioanatomical soft tissue changes during limb lengthening have been studied previously in achondroplastic patients and other orthopaedic pathology (5, 6, 17, 18). But some problems are still to be solved. It refers to the changes in biomechanical skin properties due to the patient's age. The difference in skin condition during various lengthening techniques has been also little studied.

The aim of this work is to analyze the influence of some factors on biomechanical behavior of the human skin in natural growth and in gradual lengthening with application of the Ilizarov fixator.

## MATERIALS AND METHODS

45 healthy individuals of various age groups

and 104 patients suffering from congenital shortening of one lower limb or osteomyelitic sequelae have been examined. The limb discrepancy was eliminated by mono- and bilocal osteosynthesis with application of the Ilizarov fixator. The amount of lengthening comprised 3-14 cm, its relative value achieved 6 - 30%. Distraction started 5 days after the fixator placement (3).

Biomechanical parameters were determined with the help of the device designed by A.A. Utenkin (22). The method allows of studying skin deformation properties - shift stiffness ( $S$ ,  $\text{kg/mm}^2 \cdot \text{degree}$ ) by minimal in time loading but constant in value moment, as well as for calculation of the amount of relative deformation (stretching,  $\xi$ , %). The device has a small size (its working part in the shape of a ring is 28\*20 mm). The maximal shift tension was 0.00840 MPa, the maximal rotational moment comprised 10.8 mm.

The studied skin area was located on the anteriorlateral surface in the middle tibial third. The patients were positioned horizontally, the knee joint angle counted 180D. The measurements were performed before surgery, during distraction and fixation, as well as 2-12 months after the lengthening completion.

## RESULTS AND DISCUSSION

Age dependence of the limb skin deformation properties

The age dynamics of shift stiffness and amounts of relative deformation was followed for the humerus, forearm, femur and tibia in healthy individuals (9). The femur and tibia showed an exponential dependence between the values of the lower limb skin relative deformation and age:

$$\text{Femur } \epsilon = 11.321 * e^{(-0.1733 * T)} \quad r = 0.46 \quad P = 0.05$$

$$\text{Tibia } \epsilon = 3.0316 e^{(-0.0693 * T)} \quad r = 0.51 \quad P = 0.05$$

$\epsilon$  - the value of a relative skin deformation or stretching (%),  $e$  - a base of a natural logarithm equal to 2.71,  $T$  - age in years. The other mechanical parameter is an amount of the skin shift stiffness that is determined according to the regression equation:

$$\text{Femur } S = 0.0083 * T + 0.0192 \quad r = 0.62 \quad P = 0.01$$

$$\text{Tibia } S = 0.0095 * T + 0.0412 \quad r = 0.44 \quad P = 0.05$$

( $T$  is age in years). As it comes out of these relations, the index of relative deformation decreased with age while shift stiffness increased (10).

Morphological research data show that infantile skin is considerably thinner than an adult one (II). So, in babies the dermis is 1.5-2 times thinner than in adults but the subcutaneous fat cellular tissue differs little from its condition in an adult individual. The reported works (13, 14) mention that collagenous dermis fibres in early childhood consist of friable bundles that grow

thicker and denser to the age of 10-12, they become much more twisted and interknitted. Dermis continues thickening up to the age of 16-30.

Light microscope investigation data testify that the fibrous structures of the skin in 5-9-year old children and adults are similar (15). The study of dermis elements ultrastructure of a normal infantile skin revealed some peculiar features as compared with adults (1). It refers to the structure of collagenous fibrillas, the width of their periods is less and comprises 450 - 500 Å. A large amount of fibrous material was discovered near collagenous and elastic fibres and testifies that fibrous substances are actively synthesized during childhood. Therefore, the age dynamics of biomechanical properties of human skin is determined by its various structural features. Mechanical properties of the skin in the limb segments are influenced greatly by the type of collagenous viscosity in the reticular dermis layer. As reported by some scientists, there are not only age but also topographic peculiarities in the skin structure. The location and relations of the collagen fibres have a great influence on the dermis deformation features (14).

On the whole, the viscosity type of the human limb skin is characterized by its layers; collagenous fibres are positioned in parallel layers; rigid or weak relations of the dermis collagenous frame with a subcutaneous cellular tissue or structural relations with fasciae are possible in various areas.

The dependence of collagenous fibres thickness on the depth of their positioning was also revealed. They are the thickest in the dermis reticular layer (24).

The surface of the collagenous bundles transversal section in the skin of young people is considerably less than in old subjects and comprises 0.4  $\text{mm}^2$  for the limb skin (16, 23, 24). As reported (23) the skin on the lateral tibial surface has additional bundles oriented almost perpendicularly or tangentially to the skin surface thus providing its greater stiffness and less stretching as compared with the medially located areas.

Our research (9), when shift stiffness absolute values were compared in the individuals of the same age, has revealed that the stiffness of the humerus and femur skin is considerably lower than the corresponding values in the forearm and tibia.

Thus, the regional difference in the skin relative deformation and elasticity is determined by the dermis structure and the type of the mutual interknitting of collagenous and elastic fibres, the epidermis structure and the boundary area between the epidermis and the dermis. The skin structure as well as underlying tissues play a decisive part in the process of skin relaxation (20).

In some diseases (desmogenesis imperfecta) the skin is easily torn which is caused by the insufficient development of the collagenous structures.

As it was reported in the literature the main structural components of the skin that take the mechanical loading are collagenous fibres that are well wound spirally (4). The conformation principle of the dermis collagen at various structural levels is its spiral character (14). The polypeptid chains and collagen macromolecules are spiral, fibrillas are spiral too. Spiral orientation was revealed in the architectonics of other tissues - muscular bundles, tendons, vessels' walls, dura mater and even in the long tubular bones (21).

According to many researchers the appearance of spiral structures, in long bones in particular, is caused by the effect of twisting that is revealed in the period of human phylo- and ontogenesis. According to Ph. Fouques the twisting of the musculus latissimus dorsi and musculus pectoralis major is found in the human embryo at early stages of its development while this phenomenon is not noted in animals (21, p. 130). Ph. Fouque associates this twisting with the upright human stature. Thus, spiral shape of the architectonics is one of the principles in macrostructure organization; this refers also to the skin. The biological essence of the spiral shape of the skin structural components lies in the formation of the definite mechanical tissue properties, i.e. relative deformation, viscoelasticity and stiffness

Deformation properties of the skin during limb elongation. The biomechanical skin properties of the shortened tibia in patients with a congenital limb anomaly depend on the amount of shortening. Thus, the index of relative deformation of the shortened limb  $\xi$  (%) in the preoperative period had a nonlinear dependence from the anatomical limb length (L, cm):

$\xi = 0.8225 + 13.352 e^{-0.159*L}$ . Mathematical dependence of the skin shift stiffness S (kg/mm) from the anatomical tibial length L (cm) has been found:

$$S = 0.0013L + 0.0118 \quad r = 0.8225, \quad P < 0.05$$

In the other conditions the dependence of the deformation on the length of the skin sample was also nonlinear (7).

By the end of the graduated monolocal tibial lengthening a considerable decrease in the index of skin deformation in the operated segment was noted, that was II times less in children and 15.8 times less in adult patients ( $\xi = 0.05 - 0.6\%$ ). In 12-14 year old children the decrease in deformation properties of the tibial skin during distraction

was less marked, which is probably caused by the growth leap in the puberty period. The possible explanation of the noted difference is a large reserve in the structural adaptation of the tissue, as well as its great regeneration potential.

The analysis of the mechanical properties in the tibial skin during lengthening at one or two levels (mono- and bilocal distraction osteosynthesis) showed the following features. When the tibia is lengthened to 4-11 cm the bionechanical behavior of the skin by mono- and bilocal osteosynthesis is similar: the shift stiffness grew 4 or 2.69 times correspondingly. The response of other soft tissues (muscles, blood vessels) to graduated lengthening by mono- and bilocal osteosynthesis also differed in achondroplastic patients (6, 17).

The process of tension stress dominates in limb lengthening, when definite distraction efforts are created in the system "fixator - extremity", that causes regular changes in the biomechanical behavior of the limb skin. The skin envelope of the operated segment transfers to a tensile and deforming (but oriented) condition. Once regeneration is completed relaxation develop. Subsequently, structural and functional skin properties corresponding to the new biomechanical conditions start forming in the tissues of the lengthened limb.

In conclusion, there is a number of factors which influence the skin biomechanics of the human extremity: 1 - structural peculiarities of the collagen bundles and elastic fibres in the papillary and reticular dermis layers (collagenous fibres make up 98% of the connective dermis tissue and provide its high stiffness). The conformation principle of the collagenous and elastic fibrillas and fibres is their spiral character. 2 - the type of the collagen viscosity in the dermis, especially in its deep layers; 3 - age factor; 4 - an amount and etiology of limb shortening in patients with the locomotor system orthopaedic pathology; 5 - the method of limb shape modelling (lengthening and deformity correction) in the conditions of the guided transosseous osteosynthesis (mono- and bilocal osteosynthesis); 6 - skin regeneration (Ilizarov effect) as a consequence of the formogenetic effect appearing in the conditions of tension stress.

The analysis of various factors that have influence on the limb skin biomechanical status is both of theoretic and practical value. It regards, first of all, the management of vast infected wounds in open bone fractures and bone loss with the application of the method of gradual tissue stretching (8, 12).

## REFERENCES

1. Айвазян А.А., Гетлинг З.М. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1972. - №8. - С. 24-29.

2. Барон М.А. // Успехи соврем. биол. - 1939. - Т. 10, вып. 3. - С. 377-409.
3. Гребенюк Л.А., Попков А.В., Утенькин А.А. и др. // Метод Илизарова: теория, эксперимент, клиника.: Тез. докл. Всесоюз. конфер. с участ. иностр. специал., посвящ. 70-летию Г.А.Илизарова и 40-летию разработан. им метода чрескостного остеосинтеза. Курган. - 1991. - С. 265-268.
4. Brown I.A. // Br. J. Dermatol. - 1973. - №. 89. - P. 383-393.
5. Дьячкова Г.В., Попков А.В. // Адаптац.- компенсаторн. и восстановител. процессы в тканях опорно-двигат. аппарата: (Тез. докл. VIII школы по биологии опорно-двигат. аппарата). - Киев, 19-21 июня 1990. - С. 172-173.
6. Щуров В.А., Грачева В.И., Мальцев В.Д. и др. // Ортопед., травмат. - 1983. - № 4. - С. 15-18.
7. Fung Y.C. Biomechanics: Its Foundation and Objectives. Englewood Cliffs. N.Y.: Print. Hall, 1972. - P.181.
8. Амирасланов Ю.А., Светухин А.М., Саркисов Д.С. и др. // Вестник РАМН. - № 6. - С. 41- 43.
9. Гребенюк Л. А., Утенькин А. А. Деформационные свойства кожи конечностей человека //Физиологические механизмы адаптации человека и животных»: Тез. докл. II съезда физиологов Уральского региона. - Свердловск, 1990. - С. 136 - 137.
10. Гребенюк Л.А., Утенькин А.А. // Физиология человека. - 1994. - Т. 20, № 2. - С. 157 - 162.
11. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. - К.: Здоровья. - 1972. - 266 с.
12. Мартель И.И. Лечение тяжелых открытых переломов костей голени по Илизарову: Автореф. дис... к.м.н. - Пермь, 1994. - 20 с.
13. Agache P.G., Monneur C., Levegue J.L. et al.//Arch. Dermatol. Res. - 1980. - Vol. 269, № 3. - P. 221-232.
14. Михайлов А.Н., Шименович Б.С. // Механика полимеров. - 1977. - №. 1 - С. 109-115.
15. Обысов А.С. Надежность биологических тканей. - М.: Медицина. - 1971. - 103 с.
16. Русаков А.В. К физиологии и патологии некоторых тканей внутренней среды. - М.: Медгиз. - . 131 с.
17. Щуров В.А. Физиологические основы эффекта стимулирующего влияния растяжения тканей на рост и развитие при удлинении конечности по Илизарову. Автореф. дис. ... докт. мед.наук. - 14.00.17. - Пермь, 1993. - 32 с.
18. Шевцов В.И., Гребенюк Л.А. // Физиология человека. - 1998. - Т. 24, № 2. - С. 61 - 65.
19. Шевцов В.И., Попков А.В. Оперативное удлинение нижних конечностей. - М., Медицина. - 1998. - 190 с.
20. Мордовцев В.Н., Меликянц И.Г. Чернова Т.А., и др. // Вестн. дерматол. и венерол. - 1984. - №.11.- С. 8-11.
21. Сорокин А.П. Общие закономерности строения опорного аппарата человека. - М.:Медицина. - 1973. - 263 с.
22. Утенькин Л. Л. // Мед. техника. 1990. - № 1. - С. 21 -23.
23. Виноградова Е.В. Структурные основы прочности и растяжимости кожи человека по данным световой и растровой электронной микроскопии. В кн.: Биомеханика. - Рига, 1975.- С. 169-174.
24. Виноградова Е.В., Михайлов И.Н. // Механика композитных материалов. - 1979. - №.6. - С. 1100 - 1104.
25. Виноградова Е.В. и Михайлов И.Н.//Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1978. - Т. LXXV, №.9. - С. 91-97.

## ПРО ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА БІОМЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ШКІРИ КІНЦІВОК ПРИ ПОДОВЖЕННІ

Гребенюк Л.А., Попков А.В., Щуров В.А.

Російський науковий центр "Відновлювальна травматологія й ортопедія" ім. Г.А. Ілізарова

### РЕЗІЮМЕ

Мета роботи полягала у вивченні впливу деяких чинників на біомеханічну поведінку шкіри кінцівок у процесі природного зростання і дозованого розтягу за допомогою апарата Ілізарова. Обстежено 45 здорових людей різноманітного віку і 104 пацієнти з природженим укороченням однієї з нижніх кінцівок або з наслідками перенесеного остеомієліту. Подовження здійснювали за методом моно- і білокального остеосинтезу із застосуванням апарата Ілізарова. Термін подовження складав 3-14 см, відносно подовження – 6-30%. Дистракцію здійснювали на 5 день після накладення апарату.

Біомеханічні характеристики визначали за допомогою приладу А.А. Утенькіна, аналізуючи такі деформаційні параметри: зсунуту жорсткість ( $S$ , кгс/мм<sup>2</sup> град.) при постійній величині навантаження, що додається, і величину відносної деформації ( $\xi$ , %). У роботі описується вплив різноманітних чинників на біомеханічну поведінку укорочуваної кінцівки різноманітної етіології – структурних, фактора віку, виду методики подовження у процесі зрівнювання довжини кінцівки.

До таких чинників відносять: 1 - особливості будівлі колагенових пучків і еластичних волокон сосочкового і сітчатого шарів шкіри (колаген складає 98% еднальної тканини дерми і забезпечує її високу жорсткість). Конформаційним принципом будівлі колагенових пучків є їх спіралевидна звитість; 2 – тип колагенової в'язи в дермі, особливо в глибоких шарах; 3 – віковий чинник; 4 – величина і

етіологія укорочування у хворих з ортопедичною патологією; 5 – методика оперативного моделювання розмірів і форми кінцівки в умовах чрескостного остеосинтезу (моно- і білокальний остеосинтез); 6 – регенераторні процеси у шкірі сегменту, які подовжують кінцівки, як прояв «ефекту Ілізарова» в умовах напруги розтягу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** біомеханічна поведінка шкіри людини, природне зростання, дозований розтяг, апарат Ілізарова, кінцівка

## **О ФАКТОРАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЖИ КОНЕЧНОСТИ ПРИ УДЛИНЕНИИ**

Гребенюк Л.А., Попков А.В., Щуров В.А.

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. Г.А. Илизарова

---

### **РЕЗЮМЕ**

Цель работы состояла в изучении влияния некоторых факторов на биомеханическое поведение кожи конечностей в процессе естественного роста и дозированного растяжения с помощью аппарата Илизарова. Обследовано 45 здоровых людей различного возраста и 104 пациента с врожденным укорочением одной из нижних конечностей или с последствиями перенесенного остеомиелита. Удлинение осуществляли по методике моно- и биллокального остеосинтеза с применением аппарата Илизарова. Величина удлинения составляла 3-14 см, относительное удлинение – 6-30%. Дистракцию осуществляли на 5 день после наложения аппарата.

Биомеханические характеристики определяли с помощью устройства А.А. Утенькина. Анализировали следующие деформационные параметры: сдвиговую жесткость ( $S$ , кгс/мм<sup>2</sup> град.) при постоянной величине прилагаемой нагрузки и величину относительной деформации ( $\xi$ , %). В работе описывается влияние различных факторов на биомеханическое поведение укороченной конечности различной этиологии – структурных, фактора возраста, вида методики удлинения в процессе уравнивания длины конечности.

К таким факторам относятся: 1 - особенности строения коллагеновых пучков и эластических волокон сосочкового и сетчатого слоев кожи (коллаген составляет 98% соединительной ткани дермы и обеспечивает ее высокую жесткость). Конформационным принципом строения коллагеновых пучков является их спиралевидная извитость; 2 – тип коллагеновой вязи в дерме, особенно в глубоких слоях; 3 – возрастной фактор; 4 – величина и этиология укорочения у больных с ортопедической патологией; 5 – методика оперативного моделирования размеров и формы конечности в условиях чрескостного остеосинтеза (моно- и биллокальный остеосинтез); 6 – регенераторные процессы в коже удлиняемого сегмента конечности как проявление «эффекта Илизарова» в условиях напряжения растяжения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биомеханическое поведение кожи человека, естественный рост, дозированное растяжение, аппарат Илизарова, конечность



## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РОДОВЫХ СХВАТОК

Лахно И.В.

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

### РЕЗЮМЕ

Описана математическая модель родовых схваток как автоколебаний в рамках системы «матка-плодо-амниотический комплекс».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сократительная активность матки, синергетика, система «матка-плодо-амниотический комплекс», автоколебания

Сократительная деятельность матки представляет собой уникальный феномен, который во многом определяется контрактильной активностью миометрия. Однако в настоящее время хорошо известно, что сила мышечного сокращения не является абсолютным фактором, обеспечивающим раскрытие шейки матки [8, 14]. По данным исследователей, в цепи «схватка-раскрытие» существует промежуточное звено – гемодинамическая система миометрия [6, 17].

Неоспоримым является наличие эволюционно выработанного механизма внутримиометрального депонирования крови, который стал активным инструментом по формированию гидродинамического объема, выполняющего основную работу по деформационной реконструкции шейки матки в родах [13, 14, 17].

В 1988 году независимые авторы Савицкий Г.А. и Воскресенский С.Л. сформулировали дискретно-волновую теорию родов, согласно которой дискретность обусловлена наличием двух отдельных фаз: схватки и расслабления миометрия. Упругие волны деформации, возникающие благодаря перемещению крови по сосудистому сплетению мышечного слоя матки, обеспечивают раскрытие шейки по типу накачивания воздухом манжетки тонометра. Процесс продвижения плода по родовым путям матери осуществляется путем взаимного перемещения стенок матки и плодного яйца. При этом поступательное движение плода можно сравнить с перемещением в чреве удава проглоченной им крупной пищи [7, 14].

Фундаментальным следует считать положение об изометрическом характере сокращения беременной матки [13]. Согласно этой концепции роль “расе-maker”, вызывающего маточное сокращение, выполняет маточно-плацентарный контур кровообращения, кровь из которого обеспечивает эффект дорастяжения миоцитов и индукцию схватки. То есть силовое депонирование крови в сосудистые лакуны миометрия является основным фактором, оп-

ределяющим частоту и эффективность родовых схваток [13, 14, 17].

В 1971 году группа исследователей под руководством Scheffs I. успешно решила задачу построения математической модели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от изменения внутриамниотического давления и особенностей внешнего венозного дренажа в сосуды малого таза [18]. В дальнейшем теоретические данные были полностью подтверждены объективными исследованиями [12, 14].

Таким образом,

$$V_p = \int (F_a - F_v) dt; \quad dV_p = (F_a - F_v),$$

где  $V_p$  – объем крови в плацентарном контуре;

$F_a$  – приток артериальной крови к плаценте;

$F_v$  – венозный отток от плаценты.

Предложенная модель впервые позволила признать положение о продолжающемся оттоке из интервилллёзного пространства и после прекращения венозного дренажа матки, то есть подтвердила наличие силового депонирования крови из маточно-плацентарного контура в лакуны мышечного слоя матки. Впоследствии эта модель была на долгие годы забыта и не получила логического продолжения.

Животный мир даёт нам поистине необозримое множество высоко упорядоченных и великолепно функционирующих структур. По-видимому, в биологической системе ничто не происходит без кооперации отдельных её частей на высоком уровне. Синергетические процессы позволяют биологическим системам «трансформировать» энергию, предварительно преобразованную на молекулярном уровне, в её макроскопические формы. Синергетические процессы проявляются в мышечном сокращении, приводящем ко всевозможным движениям, электрических колебаниях в коре головного мозга, образовании заряда у электрических рыб, распознавании зрительных и речевых образов и т.д.

Существует единый подход в описании

любых биологических процессов с точки зрения синергетики или «теории автоволн» [1, 2, 4, 9, 10, 11, 15, 16].

Из вышеизложенного следует, что родовой акт, по-видимому, является автоколебательным процессом, который определяется автоколебаниями системы «матка-плодо-амниотический комплекс». Автоколебания – это незатухающие колебания, поддерживаемые внешними источниками энергии в нелинейной диссипативной системе, вид и свойства которой определяются самой системой и не зависят от начальных условий [9]. Автоколебательные системы чрезвычайно распространены в природе и технике. К ним относятся оптические квантовые генераторы (лазеры), важнейшие функциональные системы живого организма (системы кровообращения, дыхание, речи), духовые и струнные музыкальные инструменты, переменные звёзды (цефеиды), автокаталитические химические реакции [1, 5, 11].

Представив себе, что в генерации автоколебаний системы «матка-плодо-амниотический комплекс» основную роль играют гемодинамические процессы в фетоплацентарной системе и миометрии, можно построить следующую модель:

$$\frac{d^2V_p}{dt^2} = \frac{d}{dt}(F_a - V_p); \quad \frac{d^2V_p}{dt^2} + w_o^2V_p = 0,$$

где  $w_o$  – частота собственных колебаний.

Однако данное уравнение описывает идеальный случай в системе, лишённой всяких потерь. А «всякая идеализация рано или поздно мстит за себя» (цит. по Андронову А.А., 1956) [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аладьев В.З. // В сб.: Параллельная обработка информации и параллельные алгоритмы. – Таллин: Валгус, 1981. – С. 211–277.
2. Андронов А.А. Мандельштам Л.И. // В кн.: Академик Мандельштам: К 100-летию со дня рождения. – М.: Наука, 1979. – 127 с.
3. Андронов А.А., Витт А.А. // Собрание трудов А.А. Андропова. – М.: Изд-во АН СССР, 1956. – С. 51–64.
4. Андронов А.А., Потрягин Л.С. // ДАН СССР. – 1937. – Т.14, № 5. – С. 247–250.
5. Бабский В.Г., Мышкис А.Д. // В кн.: Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. – М.: Мир, 1983. – С. 383–394.
6. Воскресенский С.Л. // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 5. – С. 34–37.
7. Воскресенский С.Л. // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 2. – С. 44–48.
8. Воскресенский С.Л., Завтрак М.Т. // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 4. – С. 29–32.
9. Горелик Г.С. // Колебания и волны. – М.: Изд-во физ. - мат. литературы, 1959. – 572 с.
10. Каннингхэм В. // Введение в теорию нелинейных систем / Пер. с англ. – М.: Госэнергоиздат, 1962. – 456 с.
11. Рабинович М.И., Трубецков Д.И. // Введение в теорию колебаний и волн. – М.: Наука, 1984. – 432 с.
12. Савицкий Г.А. // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 7. – С. 9–12.
13. Савицкий Г.А., Шелковников С.А. // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 12. – С. 12–24.
14. Савицкий Г.А. // Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. – СПб.: Элби, 1999. – 117 с.
15. Хакен Г. Синергетика: // Иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах / Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 432 с.
16. Хаяси Т. // Нелинейные колебания физических системах / Пер. с англ. – М.: Мир, 1968. – 432 с.
17. Laakso M. // Acta Obstet. Gynecol Scand. – 1976. – Vol. 55, № 2. – P. 137–139.

Большинство окружающих нас в жизни нелинейных динамических систем в общем случае неконсервативны. Практически в любой системе присутствуют потери (трение, излучение, нагрев и т.д.), и обычно система не является энергетически изолированной: на нее действуют различные внешние силы и поля, как статические, так и переменные. Классики теории колебаний и волн неоднократно указывали, что принципиально новым свойством диссипативных систем, в которых колебательная энергия может не только диссипировать из-за потерь, но и пополняться из-за неравновесных неустойчивостей, является генерация автоколебаний [11, 15, 16]. Андронов А.А. более семидесяти лет назад назвал такие системы автоколебательными, впервые придав им чёткое математическое содержание, связав автоколебания с предельными циклами Пуанкаре [4].

Таким образом, реальная модель родовых схваток может быть сформулирована следующим образом:

$$\frac{d^2V_p}{dt^2} + \frac{d}{dt}(F_a - V_p) + w_o^2V_p = 0$$

Представленное уравнение практически соответствует математическому описанию генератора Ван-дер-Поля, – классическому примеру автоколебаний [3, 9, 19].

Совершенно очевидно, что дальнейшая работа в направлении построения более сложных моделей родового акта позволит глубже понять природу аномалий родовой деятельности, а также усовершенствовать их патогенетическую терапию.

## **МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПОЛОГОВИХ ПЕРЕЙМ**

Лахно І.В.

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Описана математична модель пологових перейм, як автоколивань у рамках системи «матка-плодово-амніотичний комплекс».

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** скоротлива активність матки, синергетика, система «матка-плодо-амніотичний комплекс», автоколивання

## **MATHEMATICAL MODEL OF THE UTERINE CONTRACTIONS IN LABOR**

Lakhno I.V.

Kharkov National V.N. Karazin University

---

### **SUMMARY**

The article presents a mathematical model of the uterine labor activity as continuous oscillations within the limits of the system of uterus-fetus-amnion.

**KEY WORDS:** contractive uterine activity, advanced synergetics uterus-fetus-amnion, continuous oscillations

## УРОВЕНЬ ТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА В УСЛОВИЯХ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Максименко Е. Г., Савченко В.Н.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Установлено, что у крыс с высокой аудиогенной судорожной активностью в сравнении с крысами с низким уровнем возбудимости уменьшается уровень серотонина в гипоталамусе, стволе, мозжечке и полушариях головного мозга, а содержание триптофана у крыс уменьшается в мозжечке и гипоталамусе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** серотонин, триптофан, аудиогенная активность

### ВВЕДЕНИЕ

Для определения уровня триптофана и серотонина в условиях судорожной готовности головного мозга была проведена серия экспериментов на лабораторных крысах линии Крушинского-Молодкиной и беспородных крысах с различным уровнем судорожной активности. В эксперименте использована модель аудиогенной эпилепсии.

Проведенные исследования показали, что уровень серотонина у животных с высоким уровнем возбудимости, а также крыс линии Крушинского-Молодкиной по сравнению с животными с низким уровнем возбудимости значительно ниже. В то же время у крыс линии Крушинского-Молодкиной в мозжечке выявлено снижение уровня триптофана.

Сравнительный анализ уровня серотонина и триптофана в различных областях головного мозга, в группах исследуемых животных позволяет предположить следующее. Снижение уровня серотонина связано как с уменьшением медиатора, переносимого из ствола в другие области головного мозга, так и со снижением скорости биосинтеза или ускоренным превращением в исследуемых областях головного мозга. Снижение же уровня триптофана можно объяснить уменьшением скорости его нейронального захвата или превалированием других путей метаболизма.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения взаимосвязи между судорожной готовностью и содержанием в мозге серотонина и триптофана мы воспользовались моделью аудиогенной эпилепсии. Модель является удобной для исследования нейрхимических особенностей головного мозга, т.к. дает возможность изучить мозг до возникновения судорог и тем самым исключить сомнение, что наблюдаемые изменения в биохимическом статусе являются следствием приступов, а не предшествуют таковым.

Серия экспериментов выполнена на белых лабораторных крысах линии Крушинского-Молодкиной [1] с высокой аудиогенной судорожной готовностью, а также беспородных крысах, предварительно отобранных по уровню судорожной готовности. Отбор животных по уровню судорожной готовности производили в металлической камере размером 80x40x30 см с крышкой из оргстекла. В качестве звукового раздражителя использовали звучание электрического звонка с длительностью звучания 120 сек. Громкость на уровне пола камеры равнялась 96 дБ. Реакцию животных оценивали в баллах по следующей шкале: 0 баллов - отсутствие двигательного возбуждения и судорожной реакции; 1 балл - вздрагивания и незначительная беговая реакция; 2 балла - выраженная беговая реакция, заканчивающаяся падением животного на живот; 3 балла - выраженное двигательное возбуждение, заканчивающееся падением животного на бок и клоническими судорогами; 4 балла - судорожный припадок с тоническим напряжением всей мускулатуры.

Из тестированных животных мы сформировали две группы: 1<sup>я</sup> группа - животные с высоким порогом аудиогенных судорог (0 баллов, контроль) и 2<sup>я</sup> группа - животные с выраженной эпилептиформной реакцией и, соответственно, высокой аудиогенной судорожной готовностью (3-4 балла). Животных использовали для биохимических исследований не ранее, чем через 2 недели после определения судорожной готовности.

### БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Животных забивали путем декапитации, мозг быстро извлекали и на холоду разделяли на отделы - полушария, гипоталамус, ствол (продолговатый мозг + варолиев мост) и мозжечок. Ткань взвешивали, размельчали и тщательно растирали в 0,4 М HClO<sub>4</sub> в соотношении 1:10. Гомогенаты выдерживали 60 мин при 4 С, затем центрифугировали в

течение 5 мин при 3000 об/мин при температуре 0 С. Надосадочную жидкость переносили в пробирки и доводили до рН 5-6 с помощью 2 N KOH (на холоду) Вторично центрифугировали в течение 0,5 мин при 3000 об/мин при температуре 0 С. Для определения содержания триптофана и серотонина в экстрактах пользовались методом Endo и Ogura [2, 3, 4]. Разделение проводили на колонке из карбоксиметилцеллюлозы типа CM-52 фирмы Whatman Biochemical (Англия). Колонку (0,6x10 см) уравнивали 0,01 М фосфатным буфером (рН 6,2) и наносили нейтрализованный тканевой экстракт в количестве 1-4 мл. Элюцию проводили при комнатной температуре буфером I (0,01 М фосфатный буфер, рН 6,2) и буфером II (0,03 М фосфатный буфер, рН 6,2). Буфер I (фракция 15 мл) элюировал триптофан, буфер II (фракция 15 мл) элюировал серотонин. Триптофаны и серотонины определяли флуориметрически по собственной люминесценции на спектрофлуориметре МПФ-4А Хитачи. Для анализа использовали длину волны  $\lambda_1 = 303$  нм (длина волны возбуждения) и  $\lambda_2 = 330$  нм (длина волны люминесценции) для серотонина;  $\lambda_1 = 290$  нм (длина волны возбуждения) и  $\lambda_2 = 345$  нм (длина волны люминесценции) для триптофана.

В качестве стандартов были использованы триптофан фирмы BDH и серотонин-креатинин сульфат фирмы Koch-Light Lab. (Англия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА

Исследования уровня серотонина и триптофана у животных с низким (Н) и высоким (В) уровнем возбудимости, а также у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) свидетельствуют о том, что у последних по сравнению с животными группы Н содержание серотонина существенно ниже во всех изученных областях мозга - полушариях, гипоталамусе, стволе и мозжечке (табл. 1).

Это различие является достоверным ( $p < 0,001$ ) и весьма значительным. Так, в полушариях уровень серотонина снижен на 40-60%, в гипоталамусе - на 50-70%, в стволе - на 60-80%, в мозжечке - на 60-80% (рис. 1, 2, 3, 4). Следует отметить, что одновременно у крыс линии КМ в мозжечке и гипоталамусе заметно снижены уровень триптофана - на 30-40% и 40-60% соответственно (табл. 1, рис. 1, 2, 3, 4).

У высоковозбудимых крыс (В), выделенных из общей популяции белых лабораторных крыс и отвечающих выраженной судорожной реакцией на действие аудиогенного раздражителя, также отмечено заметное снижение уровня серотонина в гипоталамусе, стволе и мозжечке. Однако, это снижение менее выражено, чем у линейных крыс КМ (на 20-40%, 25-35% и 20-30% соответственно), уровень достоверности также ниже ( $p < 0,05$ ). В то же время в полушариях крыс группы В уровень серотонина несколько повышен (на 40-50%,  $p < 0,01$ ). Содержание триптофана у крыс группы В достоверно ( $p < 0,05$ ) снижено в мозжечке (рис. 4).

Таким образом, животные с высоким, генетически детерминированным уровнем аудиогенной судорожной готовностью (крысы КМ) характеризуются заметным снижением уровня серотонина во всех исследованных областях головного мозга. У крыс группы В, также обладающих высокой, но не закрепленной генетически (как это имеет место у крыс линии КМ) судорожной готовностью, в гипоталамусе, стволе и мозжечке наблюдаются такие же направленности, хотя и менее выраженные, чем у крыс линии КМ, изменения уровня серотонина. Логично ожидать, что сдвиги со стороны биохимических факторов, причинно связанных с высокой эпилептической готовностью головного мозга, будут более выраженными в группе животных, у которых высокая возбудимость мозга обусловлена генетическими механизмами.

**Таблица 1**

### Содержание триптофана и серотонина в различных областях головного мозга крыс

Область мозга	Вещество	Группа животных							
		Н		В		КМ		Р(В-Н)	
		п	нМ/г	п	нМ/г	п	нМ/г	п	нМ/г
Полушария	Триптофан	8	1.45 ± 0.13	8	1.44 ± 0.14	> 0.05	8	1.20 ± 0.14	> 0.05
	Серотонин	8	1.42 ± 0.11	8	2.10 ± 0.17	< 0.01	8	0.78 ± 0.08	< 0.001
Гипоталамус	Триптофан	8	7.74 ± 0.06	8	6.60 ± 0.56	> 0.05	8	3.73 ± 0.49	< 0.001
	Серотонин	8	11.75 ± 0.91	8	8.00 ± 0.62	< 0.01	8	4.54 ± 0.91	< 0.001
Ствол	Триптофан	8	3.21 ± 0.30	8	3.14 ± 0.39	> 0.05	8	3.98 ± 0.50	> 0.05
	Серотонин	8	9.25 ± 0.85	8	6.52 ± 0.90	< 0.05	8	2.98 ± 0.26	< 0.001
Мозжечок	Триптофан	8	5.16 ± 0.31	8	4.11 ± 0.39	< 0.05	8	3.48 ± 0.47	< 0.01
	Серотонин	8	8.51 ± 0.51	8	6.19 ± 0.51	< 0.01	8	2.50 ± 0.51	< 0.001

п - количество определений

Р - достоверность различия между соответствующими группами

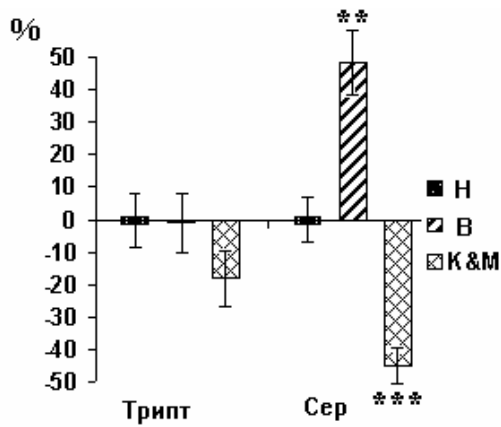


Рис. 1. Сравнительное содержание триптофана (Трипт) и серотонина (Сер) в полушариях крыс групп Н, В и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*\* -  $P < 0.01$ , \*\*\* -  $P < 0.001$ .

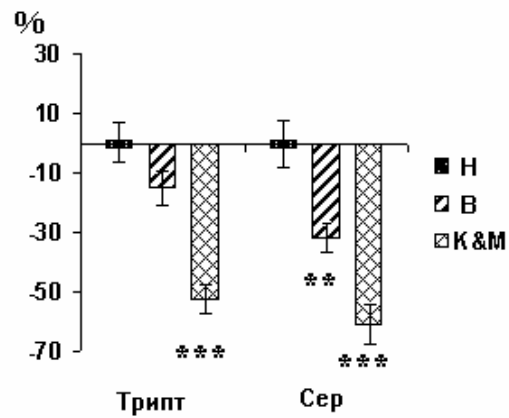


Рис. 2. Относительное содержание триптофана (Трипт) и серотонина (Сер) в гипоталамусе крыс групп Н, В и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*\* -  $P < 0.01$ , \*\*\* -  $P < 0.001$ .

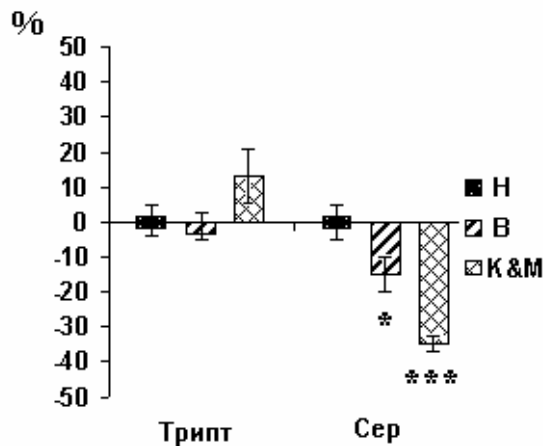


Рис. 3. Относительное содержание триптофана (Трипт) и серотонина (Сер) в стволе мозга крыс групп Н, В и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \* -  $P < 0.05$ , \*\*\* -  $P < 0.001$ .

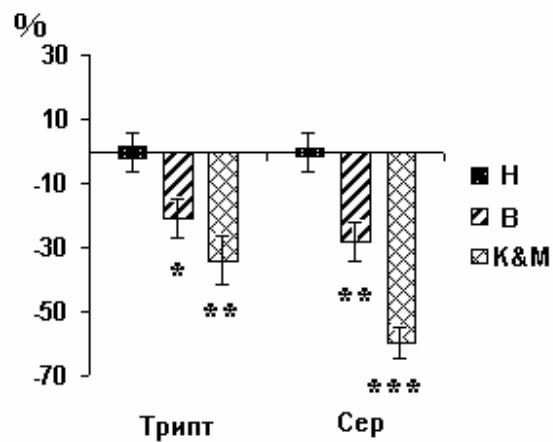


Рис. 4. Относительное содержание триптофана (Трипт) и серотонина (Сер) в мозжечке крыс групп Н, В и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$ , \*\*\* -  $P < 0.001$ .

Исходя из гипотезы о роли серотонина как фактора, сдерживающего возникновение и развитие судорожного процесса в головном мозге, можно предположить, что установленное повышение серотонина в полушариях головного мозга крыс группы В носит компенсаторный характер.

С учетом топографических взаимоотношений в распределении содержащих серотонин нейронов и нервных терминалей, можно высказать предположение, что обнаруженное нами значительное снижение уровня серотонина в стволе мозга при неизменном содержании триптофана свидетельствует о снижении интенсивности биосинтеза серотонина или увеличении скорости его превращения в телах нейронов группы В1-В2 [5]. Снижение уровня серотонина в других исследованных нами областях может явиться следствием как уменьшения количества дан-

ного медиатора, переносимого с аксональным током из ствола в другие области головного мозга, так и ослаблением его биосинтеза или увеличением скорости превращения непосредственно в исследуемых областях. В пользу предположения о снижении интенсивности биосинтеза серотонина у животных с высокой судорожной готовностью свидетельствуют более высокие величины коэффициента  $K1 = \text{триптофан}/\text{серотонин}$  у высоковозбудимых животных, особенно у крыс линии КМ (табл.2). Снижение уровня триптофана в гипоталамусе и мозжечке может быть также связано с уменьшением скорости его нейронального захвата или усилением других (например, кинуренинового) путей метаболизма. Естественно, нельзя исключить и иных возможных механизмов установленных в эксперименте закономерностей.

**Отношение содержания триптофана к серотонину ( $K_1$ ) у крыс с различным уровнем аудиогенной судорожной готовности**

Область головного мозга	Группа животных		
	Н	В	КМ
Hemispheres	1.02	0.69	1.54
Hypothalamus	0.66	0.83	0.83
Trunk	0.35	0.48	1.34
Cerebellum	0.61	0.66	1.39

**REFERENCES**

1. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. - М.: Изд-во МГУ. - 1960. - 263 с.
2. Endo Y., Ogura Y. // European J. of Pharmacol. -1973. - Vol. 21. - P. 293-298.
3. Endo Y., Ogura Y.// Japan J. of Pharmacol. - 1973. - Vol. 23. - P. 149-152.
4. Endo Y., Ogura Y.// Japan J. of Pharmacol. - 1975. - Vol. 25. - P. 319-321.
5. Dahlstrom A., Fuxe K. // Acta physiol. Scand., 1985, - Vol. 64, Suppl. 247, - P. 39-85.

## **РІВЕНЬ ТРИПТОФАНУ І СЕРОТОНІНУ В УМОВАХ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Максименко О. Г., Савченко В.М.  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

**РЕЗЮМЕ**

Встановлено, що у щурів з високою аудиогенною судомною активністю у порівнянні з щурами з низьким рівнем збудливості зменшується рівень серотоніну у гіпоталамусі, стволі, мозжочкові і у півкулях головного мозку, а вміст триптофану у щурів знижується у мозочкові і гіпоталамусі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серотонін, триптофан, аудиогенна активність

## **THE LEVEL OF TRYPTOPHAN AND SEROTONIN IN THE CONVULSIVE READINESS CONDITIONS OF CEREBRUM**

Maksimenko E.G., Savchenko V.N.  
Kharkov National V.N. Karazin University

**SUMMARY**

It was determined that the serotonin level in hypothalamus, brain stem, cerebellum and brain hemispheres lowers in rats with high audiogenic spasmodic activity as compared to rats with low excitability level, and the serotonin content in rats decreases in cerebellum and hypothalamus.

**KEY WORDS:** serotonin, triptophane, audiogenic activity

## СУБСТАНЦИЯ Р И БЕТА-ЭНДОРФИНЫ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Мойбенко А.А., Сокрут В.Н.,<sup>1</sup> Швиренко И.Р.<sup>1</sup>, Яблучанский Н.И.<sup>2</sup>

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Донецкий государственный медицинский университет,<sup>1</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

В эксперименте на 30 собаках с моделью инфаркта миокарда (ИМ) показано, что динамика содержания и баланс субстанции Р (СР) и бета-эндорфинов (БЭ) в крови находятся в соответствии с исходами заживления ИМ. Для неосложненного заживления ИМ характерно преобладание СР в остром периоде, БЭ - в подостром. При осложненном заживлении ИМ преобладание СР является определяющим на протяжении всего эксперимента. Контроль за содержанием СР и БЭ может рассматриваться как один из методов своевременной диагностики и лечения осложненного заживления ИМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, стресс-реакция, бета-эндорфины, субстанция Р

### ВВЕДЕНИЕ

Исход заживления инфаркта миокарда (ИМ) определяется стресс-реакцией организма, которая модулирует воспаление в зоне некроза [1, 12]. Условием неосложненного заживления ИМ с формированием послеинфарктного рубца является стресс реакция со сбалансированными регуляторными механизмами в (нормостресс). При стрессе с повышенным (гиперстресс) или сниженным (гипостресс) ответом с исходом в разбалансирование механизмов регуляции развивается дезадаптационный синдром, который в результате ИМ осложняется формированием послеинфарктной аневризмы сердца или разрывом его стенки [2, 5]. Важная роль в стрессе и воспалении отводится балансу нейромедиаторов. в частности? субстанции Р (СР) и бета-эндорфинам (БЭ) [7, 9]. СР и БЭ модулируют болевые реакции [10] и запускают компенсаторно-приспособительные механизмы [3, 4, 8]. Целью исследования явилось изучение динамики СР и БЭ крови при неосложненном и осложненном заживлении ИМ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 30 взрослых беспородных собаках массой от 6 до 15 кг. Модель ИМ во всех случаях воспроизводили под общим наркозом перевязкой передней межжелудочковой артерии на протяжении в верхней и средней ее третях. Животные были разделены на 3 серии, по 10 собак в каждой. В серии 1 лекарственные препараты, нару-

шающие стресс-реакцию организма и заживление ИМ, не применялись (модель неосложненного ИМ на фоне нормостресса) и зона инфаркта зажила полноценным послеинфарктным рубцом. В сериях 2 и 3 животным моделировали осложненное заживление ИМ (модель ИМ на фоне гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3)) путем введения с первого дня ИМ на протяжении семи суток пирогенала в дозе 10 мкг/кг/сутки (серия 2) [а.с. СССР № 1174966] и нестероидного противовоспалительного препарата амидопирин в дозе 50 мг/кг/сутки (серия 3) [а.с. СССР № 1122306]. Стресс-реакцию на ИМ определяли по уровню кортизола (КЗ) в крови на 1 сутки. В сериях 2 и 3 заживление ИМ осложнилось развитием послеинфарктной аневризмы сердца на 15 сутки опыта. Контролем служили 5 ложноперированных собак (торакотомия и перикардотомия без моделирования ИМ).

В крови животных до операции, в остром (12, 18, 24 часа и 4 сутки) и подостром (7, 9 и 15 сутки) периоде ИМ изучали содержание нейропептидов: БЭ и СР. Определяли нормированное к исходному уровню отношение БЭ/СР, как коэффициент сбалансированности нейропептидов (КСН). Радиоиммунным методом с помощью наборов определяли: КЗ (Институт биоорганической химии АН Белорусии); СР и БЭ (фирма "Inctar", США). Исходы заживления зоны ИМ контролировали изучением сердца на аутопсии на 15-е сутки. Животных из эксперимента выводили в соответствии с существующими инструктивными документами. Результаты подтвердили



обработке с использованием методов математической статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень КЗ на 1 сутки ИМ в серии 1 составил  $348 \pm 52$  нмоль/л, в серии 2 -  $514 \pm 85$  нмоль/л, в серии 3 -  $267 \pm 36$  нмоль/л. Исходом ИМ, как и ожидалось, в серии было формирование послеинфарктного рубца и в сериях 2-3- развитие послеинфарктной аневризмы сердца.

Результаты определения содержания БЭ, СР и КСН при экспериментальном ИМ представлены в таблице. Стресс-реакция при экспериментальном ИМ сопровождалась по-

вышением содержания СР в крови собак всех серий. При неосложненном заживлении ИМ на фоне нормостресса (серия 1) отмечается повышение концентрации СР с максимумом на 24 часа ИМ. В последующем наблюдается снижение содержания СР с достижением минимума на 15 сутки опыта. При осложненном заживлении ИМ на фоне гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3) в динамике содержания СР определялось два максимума: первый - в остром периоде ИМ (1 и 4 сутки), второй - в подостром периоде (7-15 сутки).

**Таблица**

**Содержание СР (пг/мл) и БЭ (пмоль/л) в плазме крови собак и их соотношение (КСН) при экспериментальном ИМ (M $\pm$ t)**

Показатели	Исходные значения	Серия	Длительность инфаркта миокарда (часы, сутки)						
			12 часов	18 часов	24 часа	4 суток	7 суток	9 суток	15 суток
СР	$128 \pm 30$	1	$175 \pm 9$	$245^* \pm 12$	$246^* \pm 33$	$161 \pm 27$	$185 \pm 27$	$132 \pm 18$	$103 \pm 8$
		2	$282^* \pm 43$	$510 \pm 53$	$337 \pm 46$	$386 \pm 32$	$74 \pm 34$	$214 \pm 30$	$298 \pm 38$
		3	$119 \pm 42$	$161 \pm 26$	$191 \pm 28$	$244^* \pm 25$	$156 \pm 24$	$84 \pm 14$	$149 \pm 13$
БЭ	$23.3 \pm 2.2$	1	$25.8 \pm 1.8$	$32.7^* \pm 1.4$	$34.9^* \pm 1.6$	$28.4 \pm 2.7$	$39.5^* \pm 2.3$	$38.9^* \pm 2.1$	$45.2^* \pm 1.8$
		2	$47.3^* \pm 5.1$	$58.2^* \pm 1.6$	$71.5^* \pm 2.7$	$33.7 \pm 3.2$	$26.2 \pm 3.3$	$22.9 \pm 2.1$	$20.4 \pm 2.3$
		3	$15.1 \pm 1.0$	$20.4 \pm 1.3$	$18.7 \pm 1.3$	$46.0^* \pm 4.8$	$40.7^* \pm 3.4$	$33.2 \pm 3.3$	$27.9 \pm 1.5$
КСН	$1.0 \pm 0.1$	1	$1.3 \pm 0.1$	$1.4 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.2$	$1.03 \pm 0.13$	$0.9 \pm 0.1$	$0.6 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$
		2	$1.2 \pm 0.1$	$1.6 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.1$	$2.1^* \pm 0.2$	$2.0 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.2$	$2.8^* \pm 0.27$
		3	$1.4 \pm 0.2$	$1.5 \pm 0.2$	$1.9^* \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$	$0.6 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$

\* P < 0.05 против контрольных значений.

Изменение содержания БЭ при моделировании экспериментального ИМ характеризовались повышением их концентрации в крови. Вместе с тем отмечались различия, обусловленные формой стресс-реакции и заживления ИМ. В серии 1 при нормострессе и неосложненном заживлении ИМ динамика БЭ характеризовалась двухфазностью: первый пик концентрации БЭ наблюдался к концу 1 суток ИМ, второй подъем концентрации БЭ отмечался с 7 суток и достигал максимума на 15 сутки ИМ. Изменения концентрации БЭ при осложненном заживлении ИМ в условиях гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3) были монофазными с максимумом, соответственно, на 1 и 4 сутки заболевания. В дальнейшем в обеих сериях отмечалось снижение содержания БЭ с минимумом на 15 сутки ИМ.

Динамика КСН отражала баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих сис-

тем организма в остром периоде ИМ и согласовалась с формой его заживления в подостром периоде. При неосложненном заживлении ИМ на фоне нормостресса (серия 1) динамика КСН характеризовалась первоначальным умеренным увеличением в остром периоде и последующим значительным снижением в подостром периоде заболевания. Для осложненного заживления ИМ характерным было увеличение КСН в остром и подостром периоде заболевания, причем, на фоне гиперстресса (серия 2) это увеличение было более выражено, чем в условиях гипостресса (серия 3).

Полученные результаты отражают важную роль сбалансированности динамики нейропептидов в исходах заживления ИМ. Ишемия миокарда запускает механизмы стресса и воспаления, которые являются ведущим звеном восстановления сердца. При нормострессе наблюдается согласованное

изменение содержания СР, БЭ и КСН. Преобладающее повышение содержание СР в сравнении с БЭ и увеличение КСН в остром периоде способствует активации лейкоцитов крови [11], выполняющих некротизацию и утилизацию некротизированного миокарда. Повышенная концентрация БЭ и снижение КСН в подостром периоде заболевания является необходимым условием переключения некротических процессов в зоне инфаркта на репаративные.

ИМ на фоне гиперстресса проявляется рассогласованием динамики содержания нейропептидов. Раннее и более высокое содержание СР в сравнении с БЭ и увеличение КСН в остром периоде ИМ приводит к ускоренной и интенсивной инфильтрации зоны инфаркта лейкоцитами с усилением его деструкции [2]. Повышенный КСН на фоне высокого содержания СР и низкого содержания БЭ в подостром периоде ИМ отражает задержку развития репаративных процессов, что сопровождается формированием послеинфарктной аневризмы. Напротив, ослабление стресс-реакции (гипостресс) на фоне не достаточного повышения концентрации СР, сниженного содержания БЭ и высокого

КСН в остром периоде ИМ имеет следствием замедление инфильтрации и следующей за ней деструкции некротизированного миокарда лейкоцитами. Повышенный КСН за счет относительного увеличения СР и снижения БЭ в подостром периоде ИМ свидетельствует о задержке переключения восстановительных процессов с некротических на репаративные, что приводит к формированию послеинфарктной аневризмы.

Таким образом, динамика содержания и баланс СР и БЭ в крови находятся в полном соответствии с исходами заживления ИМ. Для неосложненного заживления ИМ характерным является преобладание СР в остром периоде, БЭ - в подостром, с их уравниванием в период усиления синтетических процессов. При осложненном заживлении ИМ наблюдается дисбаланс нейропептидов с преобладанием СР на протяжении всего эксперимента.

Контроль и изменение содержания СР и БЭ может рассматриваться как один из методов своевременной диагностики, прогнозирования и контроля лечения осложненного заживления ИМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малая Л.Т., Яблчанский Н.И., Сокрут В.Н. // Физиол. журн. - 1990. - Т. 36, №2. - С. 3-8.
2. Малая Л.Т., Яблчанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. - К.: Здоров'я, 1992. - 208 с.
3. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Барабаш Н.Л. и др. // Рос. физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 1997. - Т. 83, № 3. - С. 41-45.
4. Поленов А.С., Дворецкий Д.П., Чершевская Г.В. // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 6. - С. 29-47.
5. Судаков К.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1997. - Т. 123, № 2. - С. 124-130.
6. Яблчанский Н.И., Сокрут В.Н. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1990. - № 6. - С. 20-22.
7. Grossman A.B. // Recent. Adv. Base. and Clin. Neuroendocrinol.: Proc. 4th Meet. Eur. Neuroendocr. Assoc., Santiago de Compostela, 28-30 June, 1989.-Amsterdam etc. 1989.-P.197-206.
8. Jende Sabine, Schadlich M., Krug Gisela. // Anaesthesiol. und Reanim. -1990.- Vol.15, № 2. - P. 95-99.
9. Landry Y., Bloch J.G., Mousli M., Bueb J. L., Bronner C.// Pathol.-bioL -1990.- Vol.38, № 1. - P.53-56.
10. Otsuka Masanori, Yanagisawa Mitsuhiro// Cell. and Mol. Neurobiol. - 990. - Vol.10, № 3. -P.293-302.
11. Perianin Axel, Snyderman Ralph, Malfroy Bernard // Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 1989. - Vol. 161, № 2. - P. 520-524.
12. Werns S.W., Lucchesi B.R. // Brit. Med. Bull. - 1987. - Vol. 43, № 2. - P. 460-471.

## СУБСТАНЦІЯ Р І БЕТА-ЕНДОРФІНИ КРОВІ ПРИ ЗАГОЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Мойбенко О.О., Сокрут В.М.<sup>1</sup>, Швиренко І.Р.<sup>1</sup>, Яблчанський М.І.<sup>2</sup>

Інститут фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, Київ, Донецький державний медичний університет,<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна<sup>2</sup>

## РЕЗЮМЕ

В експерименті на 30 собаках з моделлю інфаркту міокарда (ІМ) показано, що динаміка складу і баланс субстанції Р (СР) і бета-ендорфінів (БЕ) у крові знаходяться у тісному зв'язку із загоюванням ІМ. Для неускладненого загоювання ІМ характерна перевага СР у гострому періоді, БЕ - у підгострому. При ускладненому загоюванні ІМ переважність СР є визначальною протягом всього експерименту. Контроль за утриманням СР і БЕ може розглядатися як один з методів своєчасної діагностики та лікування ускладненого загоювання ІМ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, стрес-реакція, бета-ендорфіни, субстанція Р

## BLOOD LEVELS OF SUBSTANCE P AND BETA-ENDORFINS AND EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION CICATRISATION

Moybenko A. A., Sokrut V.N.<sup>1</sup>, Shvirenko I.R.<sup>1</sup>, Yabluchansky N.I.<sup>2</sup>

Bogomoletz institute of Physiology Academy of Sciences of Ukraine, Kiev,

Donetsk State Medical University<sup>1</sup>, Kharkov National V.N. Karazin University<sup>2</sup>

---

## SUMMARY

The experiment over 30 dogs with myocardial infarction (MI) model shows that the blood dynamics of maintenance and balance of substance P (SP) and beta-endorphins (BE) are in compliance with MI cicatrisation outcomes. For the cicatrisation without compliances the CP predominance in the acute period and BE predominance in the sub-acute period is typical. The CP predominance during the whole experiment appears to be determinative for the complicated MI cicatrisation. Monitoring of the CP and BE levels can be considered as one of timely methods of diagnosing and healing of the complicated IM cicatrisation.

**KEY WORDS:** myocardial infarction, stress reaction, beta-endorphins, substance P

## **RHEABILITATION RESULTS OF PATIENTS WITH ACCIDENT RADIATION INJURIES**

Moroz V.A., Starenkiy V.P.  
Grigoriev's institute of a medical radiology, Kharkov

---

### **SUMMARY**

The purpose of the work based upon the treatment results of 29 patients with radiation injuries received in accidents are to determine optimum his treatment tactics. Special attention was focused on surgical rehabilitation and mistakes and inaccuracies, made during its carrying out. The calculation of the received dozes was carried out of the basis of the calculated simulation method of an accident in consideration of the source's activity, geometry of the exposure and time of contact with it. The observation of the patient under considerations enables us to assert that in the acute period of the radiation injury (prior to 3 months after the accident) the reconstructive surgical treatment is expedient only in conditions of x-ray overexposure, with only surface injure of tissues, especially when there is their inflammatory response. For better remote results of treatment surgical rehabilitation of the consequences of a radiation trauma, including determination of the coretraction scope and the type of an operation, should be postponed for 6 months, which will enable to do it more precisely.

**KEY WORDS:** radition accidents, radition injuries, surgical treatment

### **INTRODUCTION**

Wide use of sources of ionizing radiation in various spheres of modern human activity being determines immanent level of accidental traumatism including radiation exposure. In the recent years there appeared a tendency to allocate profession groups especially hazardous in terms on accident exposure of hands, eyes, other part of body under industrial conditions (dosimetricians, defectoscopians, orthopedists, X-ray technicians etc.) [1, 2]. And the quality of medical rehabilitation of such traumas, often reducing in disabilities, has according to the data available in the literature, invaluable significance for diagnosing of working capacity [3 -5].

The purpose of the given work was to determine optimum treatment tactics of accidental radiation injuries basing on the experience of the specialized clinic attached to Grigoriev's Institute of Medical Radiology. Special attention was paid to surgical rehabilitation and analysis of mistakes and inaccuracies made during its carrying out. Besides, we intentionally avoided discussing important but outsizing the limits of the given research points concerning treatment of the early phase of a radiation trauma.

### **MATERIALS AND METHODS**

For the period between 1975-1999 29 patients with radiation injuries of the second and more severity according to SOMA/EORTC classification, received under conditions of accident exposure, were treated in the clinic [6]. This contingent of patient underwent various operative interventions in the period from several days till 10 years after the radiation trauma. The majority

of the patients (23 or 79,3% respectively) were professional workers and the rest 20,7% were so-called "unskilled" contingent, who had received their injuries under conditions of accidental access to sources of ionizing radiation. Besides children made two thirds of the latter group (4 out of 6). And only three patients from the total number received radiation traumas as the result of X-ray radiation (2 X-ray technician and 1 patient during the brachytherapy of skin papillomas when the roentgen apparatus got broken).

The dozes of radiation, received by the patients on the skin and time of exposition varied within rather wide scope - from 0,5 till 71 Gy, received in the periods from tens of seconds till 18-hour-contact with a radiation source. Calculation of the levels of the received dozes was carried out on the basis of the method of calculated simulation of an accident in consideration of the source's activity, geometry of exposure and the time of contact with it. They were further specified in compliance with the established limits according to the course of real clinical picture of the radiation injury. Additional dozes of skin exposure, caused by its nuclide contamination and their incorporation, were calculated according to V. Shamov's recommendation [7].

The effectiveness of the rehabilitation measures was evaluated in the remote and immediate periods of time after its carrying out according to Karnofsky's index [8].

Statistical handling of the results was done on AT/PC using the package of application programs Mathcad 7.0.

## RESULTS AND DISCUSSION

Most frequently in surveyed group of patients there was damage of hands (25 patients), then thigh (5) and thoracic or abdominal wall (by 3 each). In the first case it was explained by high functional loading of a hand, as instruments of work, and in other cases - arrangement of pockets, in which injureds put radiation source. In third of cases (9 patients) damage were combined. Thus the defeat of hands was combined with a trauma of thigh. At one patient the injury were developed in three mentioned localizations.

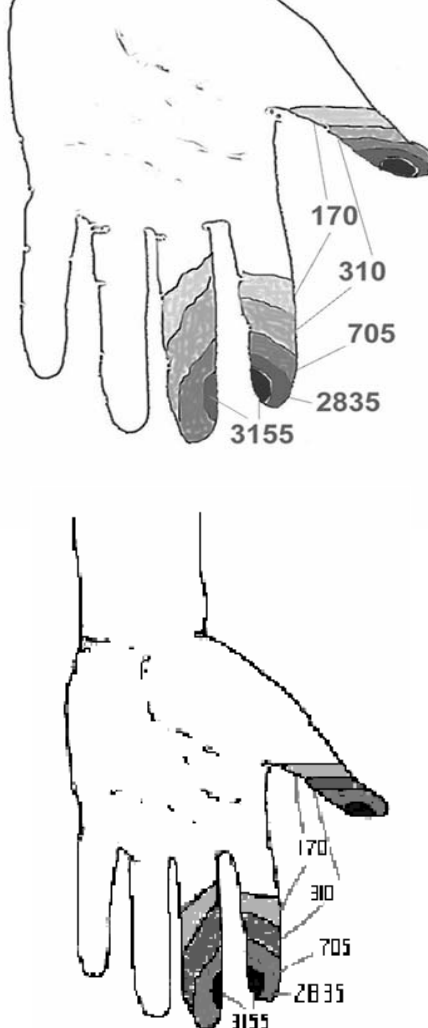
The generally accepted method of treatment of radiation injuries is the complete excision of non-viable tissues with their substitution for functionally suitable flaps [9, 10]. At the same time this task has (as the literature and our own experience prove) many characteristics peculiarities (impossibility in many cases to use local flaps, forced long-term immobilization of limbs along with skin grafting, psychological stress, etc.). Besides, high functional value of hand performs special requirements to as precise localization of an injury as possible [9, 11].

Knowledge of peculiarities of injuries of different segments of a hand and the data of calculated simulation of an accident are of great helping here. Thus, analyzing the frequency and character of traumas in our observations we discovered high frequency of injury of the most active segments of hand. Besides, these segments were injured the most heavily. For example, the distal phalange of the first finger was on the first place, then followed the distal phalange of the second finger of "leading" hand (left for left-handers). On case of injury from an isotope source (for example,  $^{137}\text{Cs}$ ) the zone of injury received rather high local dozes of radiation in this area, explained by features of dozes distribution from such source (fig. 1). In case of the injury from a source of x-ray radiation, the tendency of injures distribution was similar, though the level of received dozes was significantly less.

It is necessary to note that in overwhelming majority of cases, when the source of radiation trauma was technical, no significant radiation impact on the whole organism was rendered. At the same time, under conditions of dehermetization of radioactive sources the doze of radiation an exterior  $\beta$ -contamination of skin and incorporation of the corresponding radionuclides inside. We observed three cases of such type (50% of "unskilled" contingent of the injured).

The modeling of radiating failure all the same demonstrated some impossibility of precise calculation of dozes received by tissue. For purpose of further planning of operative intervention,

wh  
fig.  
has  
ove  
har  
tim  
pat  
acu  
nec



the  
time  
were  
left  
that  
of  
the  
akes

Fig. 1. The circuit of account an accidental dozes under simulation method ( $\text{Gy} \cdot 100$ ).

No doubt that for right understanding of the radiation trauma prognosis it is necessary to differentiate between the early (prior to 6 months after the accident) and the late phases of its course, which are quite different in their characteristics of processes of destruction and regeneration of tissues. This has numerous evidences in the literature [6, 12]. The observed tendency of reduction of the value of the Karnofsky's index, which took place in the remote period of time after the trauma in the same conditions, has, as it appears, character of a natural process, not depending directly on the peculiarities of radiation injury [4, 9].

Going back to above-stated observation (fig. 1) it is necessary to note that absolutely justified active wait-and-see tactics of treatment in the early phase of the radiation trauma, especially in conditions of the accompanying  $^{137}\text{Cs}$ . Incorporation these radionuclide and skin contamination with it, was later supplemented with the inaccuracy in applying the conservative therapy (which first seemed to justify itself) for treating the late radiation injury which appeared after 28 months. At this time there obviously were, to our mind, absolute indications to surgical treatment, which no doubt would help to avoid the consequent complications

(osteomyelitis, ankylosis) and to save the hand's function.

The expediency of the early surgical treatment (prior to 3 months after the trauma) is justified, on our mind, only in two cases:

- a) in case of x-ray overexposure with relatively superficial trauma of tissues, especially when their inflammation reaction is conspicuous and
- b) in case of obviously unfavorable prognosis for wound general subsistence (open combined traumas, threat perforation radiation ulcer in a cavity etc.).

Complications of the operative treatment certainly influence full value results of rehabilitation of a radiation trauma. Planning of the rehabilitation measures, including determination of the best deadlines, extent and character of operative intervention should be carried out with account of the accompanying pathology. In some cases they have special importance.

Addressing to statistic of usual (not radiation) industrial disabilitation, it is necessary to note, that in 38,8% of cases steady disability after an injury of hands is caused by tardy and incorrect treatment [5]. In our study at 8 cases, through with developed complication (wound suppuration, graft rejection etc.) repeated operation was necessary.

Analyzing the characteristics of the hands' function in the observed contingent of the patients, we find it the most expedient not to postpone the decision as to operative treatment for more than 6 months. Patients treated in such a way had the best remote results. Concerning injury of other localizations such importance of exact observance these terms morally it is not required.

In cases of combined radiation trauma mostly the early surgical treatment of the injury manageable according to the principle of the "leading syndrome", but also obviously inexpedient. Its results had in the remote period of time lowest parameters of Karnofsky's index.

So, basing on our own experience and data of the literature we can come to the conclusion, that reconstructive surgical treatment in the acute phase of the radiation trauma (prior to 3 months after the accident) is absolutely justified only in conditions of x-ray overexposure, with relatively superficial trauma of tissues and especially when their prognosis are conspicuous. In this time it is the most expedient to concentrate on the adequate conservative treatment aimed at restoring of trophic of tissues, eliminating of syndromes of local and general intoxication and counteraction to allergic reaction.

In conditions of the accompanying pathology in order to achieve better remote results of treatment it is expedient to postpone planing of rehabilitation measures, including determination of the extent of coretraction and the type of operative intervention, for 6 months, which will enable to do it more precisely. Emerging of a retarded radiation injury (ulcer, fibrosis) on the injured zone must be an absolute indication to an operation. Only surgical method of treatment makes it possible to provide full value rehabilitation of the patient and to secure him from further complications and malignization in the remote period of observation. In all cases the type of operative intervention should be carefully planned with consideration of the geometry and received dozes of radiation, individual peculiarities and accompanying postradiation syndromes.

## REFERENCES

1. Goldstone K.E., Wright I.H., Cohen B. // Br. J. Radiol. - 1993. - Vol. 66. - P. 899 – 902.
2. Berger M.E., Hurtado R., Dunlap J., et. al. // Health Phys. - 1997. - Vol. 72, №3. - P. 343-348.
3. Pary J.-J., Denekamp J., Letschert J., et. al. // Radioth. and Oncol. - 1995. - Vol. 35. - P. 11-15.
4. Peters L.J., Withers H.R., Brown B.W. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995 - Vol. 31, №3. - P. 1349-13551.
5. Torii S., Namiki Y., Mori R. // Plastic and Reconstr. Surg. - 1987. - Vol. 79, № 4. - P. 600-608.
6. Pary J.-J., Denekamp J., Letschert J., et.al. // Radioth. and Oncol. - 1995. - Vol. 35, №1. - P. 11-15.
7. Шамов В.П. Тканеводозиметрические харатеристики основных радиоактивных изотопов.- М: Атомиздат. - 1972. - 112 с.
8. Bloom J.R. // Cancer. - 1991. – Vol. 67, №3. - P. 855-859.
9. Parry S.W. // Clin. plast. surg. - 1989. - Vol. 16, №3. – P. 577-586.
10. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения.- М.: Медицина. - 1985. - 240 с.
11. Arnstein PM. Richards AM. Putney R. // Journal of Hand Surgery - British Volume. - 1994. - Vol. 19, №3. - P. 393-396.
12. Fajardo L.F. // Semin. Roentgenol. - 1993. - Vol. 28, №2. - P. 297.

# РЕЗУЛЬТАТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З АВАРІЙНИМИ РАДІАЦІЙНИМИ УШКОДЖЕННЯМИ

Мороз В.А., Старенький В.П.  
Харківський НДІ медичної радіології ім. С.П. Григор'єва

---

## РЕЗЮМЕ

У роботі оцінений досвід лікування 29 пацієнтів із радіаційними ушкодженнями, отриманими в аварійних умовах. Метою було визначення оптимальної тактики лікування таких хворих на досвіді спеціалізованої клініки ХНДІМР. При цьому особлива увага приділена досвіду хірургічної реабілітації, а також аналізу допущених помилок і неточностей у процесі її проведення. Підрахунок рівнів поглинених доз проводився методами розрахункового моделювання аварійного випадку з урахуванням активності джерела іонізуючої радіації, геометрії опромінення і часу контакту з ним. Аналіз даних дозволив встановити, що в гострому періоді радіаційної травми (до 3 місяців після аварії) проведення реконструктивного хірургічного лікування повністю виправдане тільки за умов рентгенівського опромінення, при відносно поверхневій травмі тканин і, особливо, при значній у цей час запальній їх реакції. У той же час з метою поліпшення віддалених результатів лікування, планування реабілітаційних заходів, включаючи визначення обсягу висічення уражених тканин і типу хірургічного втручання доцільно відкласти на 6 місяців, що дозволить виконати його з більшою точністю.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** радіаційні аварії, променеві ушкодження, хірургічне лікування

# РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С АВАРИЙНЫМИ РАДИАЦИОННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

Мороз В.А., Старенький В.П.  
Харьковский НИИ медицинской радиологии им. С.П. Григорьева

---

## РЕЗЮМЕ

В работе оценен опыт лечения 29 пациентов с радиационными повреждениями, полученными в аварийных условиях. Целью являлось определение оптимальной тактики лечения таких больных на опыте специализированной клиники ХНИИМР. При этом особое внимание уделено опыту хирургической реабилитации, а также анализу допущенных ошибок и неточностей в процессе ее проведения. Подсчет уровней поглощенных доз проводился методами расчетного моделирования аварийного случая с учетом активности источника ионизирующей радиации, геометрии облучения и времени контакта с ним. Анализ данных позволил установить, что в остром периоде радиационной травмы (до 3 месяцев после аварии) проведение реконструктивного хирургического лечения полностью оправдано только в условиях рентгеновского переобучения, при относительно поверхностной травме тканей и, особенно, при выраженной в это время воспалительной их реакции. В то же время с целью улучшения отдаленных результатов лечения, планирование реабилитационных мероприятий, включая определение объема иссечения и типа хирургического вмешательства целесообразно отложить на 6 месяцев, что позволит выполнить его с большей точностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** радиационные аварии, лучевые повреждения, хирургическое лечение

# ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ И СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ

Савченко В.Н., Максименко Е.Г.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

В результате проведенных экспериментов установлено, что у крыс с высокой генетически детерминированной судорожной готовностью, по сравнению с крысами других групп, отмечается снижение уровня норадреналина (НА) в гипоталамусе и стволе мозга, а в полушариях, стволе мозга и мозжечке существенно повышено содержание дофамина (ДА). Статистически достоверно также снижался уровень тирозина в стволе и мозжечке. Это дает основания предполагать, что повышение судорожной готовности корреляционно связано с процессами, оказывающими влияние на систему катехоламинов, так и серотонина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** серотонин, триптофан, норадреналин, дофамин, фенилкетонурия, судорожная готовность

## ВВЕДЕНИЕ

В серии экспериментов, целью которых являлось изучение взаимосвязи между судорожной готовностью и содержанием биологически активных веществ в мозге животных, была использована модель аудиогенной эпилепсии. Эксперименты выполнены на белых лабораторных крысах линии Крушинского-Молодкиной с высокой аудиогенной судорожной готовностью, беспородных крысах, отобранных по уровню судорожной готовности.

Сравнительный анализ полученных в эксперименте данных, свидетельствует, что головной мозг высоковозбудимых линейных крыс характеризуется дефицитом СТ (серотонин), НА (норадреналин; 3,4-диоксифенилксиэтиламин) и превалированием ДА (дофамин). Возможно, что повышение судорожной готовности корреляционно связано с процессами, оказывающими влияние на систему КА (катехоламины) и СТ.

В этих условиях возможно преимущественное направление метаболизма фенилаланина в сторону повышенного образования ингибиторов декарбоксилазной активности.

Установленная взаимосвязь между метаболизмом фенилаланина и содержанием биологически активных веществ в головном мозге может объяснить, почему фенилкетонурия часто сопровождается развитием эпилептиформных процессов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения взаимосвязи между судорожной готовностью и содержанием БАВ (биологически активных веществ) в мозге животных мы воспользовались широко при-

меняемой в экспериментальной практике моделью аудиогенной эпилепсии. Данная модель, в отличие от многих других (фармакологические воздействия, пенициллиновая, кобальтовая, электрошоковая и др. модели эпилепсии), является особенно удобной для исследования нейрохимических особенностей мозга, обуславливающих его высокую судорожную готовность, так как дает возможность изучить мозг до возникновения судорог и тем самым исключить сомнение, что наблюдающиеся изменения в биохимическом статусе являются следствием приступов, а не предшествуют таковым. Кроме того, очень важно, что аудиогенные судорожные припадки имеют много общих признаков с эпилептическими припадками у людей [5].

Данная серия экспериментов выполнена на белых лабораторных крысах линии Крушинского-Молодкиной с высокой аудиогенной судорожной готовностью, а также беспородных крысах, предварительно отобранных по уровню судорожной готовности, согласно методике, описанной в литературе [2, 4, 5].

Отбор животных по уровню судорожной готовности производили в металлической камере размером 80\*40\*30 см с крышкой из органического стекла. В качестве звукового раздражителя использовали звучание электрического звонка. Длительность звука была 120 с, громкость на уровне пола камеры равнялась 96 дБ. Реакцию животных оценивали в баллах по следующей шкале: 0 баллов - отсутствие двигательного возбуждения и судорожной реакции, 1 балл - вздрагивания и незначительная беговая реакция, 2 балла - выраженная беговая реакция, заканчивающаяся падением животного на живот, 3 бал-



ла - выраженное двигательное возбуждение, заканчивающееся падением животного на бок и клоническими судорогами, 4 балла - судорожный припадок с тоническим напряжением всей мускулатуры.

Из тестированных животных мы сформировали две группы: 1-я группа - животные с высоким порогом аудиогенных судорог (0 баллов, контроль) и 2-я группа - животные с выраженной эпилептиформной реакцией и, соответственно, высокой аудиогенной судорожной готовностью (3-4 балла). Животных использовали для биохимических исследований не ранее, чем через две недели после определения судорожной готовности.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Животных забивали путем декапитации, мозг быстро извлекали и на холоду разделяли на отделы - полушария, гипоталамус, ствол (продолговатый мозг варолиев мост) и мозжечок. Ткань взвешивали, размельчали и тщательно растирали в 0,4 М HClO<sub>4</sub> в соотношении 1:10. Гомогенаты выдерживали 60 минут при 4 С°, затем центрифугировали в течение 5 мин. при 3000 об/мин. при температуре 0 С°. Надосадочную жидкость переносили в пробирки и доводили до pH 5-6 с помощью 2 N KOH (на холоду). Вторично центрифугировали в течение 5 минут при 3000 об/мин. и температуре 0 С°. Для определения аминов и некоторых аминокислот в экстрактах мы воспользовались методом Endo и Oguга, применявшим для разделения аминокислот и аминов колонку из карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). Метод Endo и Oguга позволяет в одной пробе определить тирозин, ДОФА (3,4-диоксифенилаланин), А (адреналин; 3,4-диоксифенилоксиметилэтилмин), НА, ДА, тирамин, триптамин и ряд других соединений, обладает высокой чувствительностью и сравнительной простотой.

Разделение проводили на КМЦ типа CM-52 фирмы Whatman Biochemical (Англия). КМЦ-колонку (0,6 \* 10 см) уравнивали 0,01 М фосфатным буфером (pH 6,2) и наносили нейтрализованный тканевой экстракт в количестве 1-4 мл. Элюцию проводили при комнатной температуре буфером 1 (0,01 М фосфатный буфер, pH 6,2) и буфером 2 (0,03 М фосфатный буфер, pH 6,2). Буфер 1 (фракция 15 мл) элюировал тирозин, ДОФА; буфер 2 (фракция 15 мл) элюировал А, НА, ДА, тирамин, мет-А и мет-НА, лизин, гистидин и аргенин.

Аминокислоты и некоторые амины определяли флуорометрически по собственной люминесценции на спектрофлуорометре МПФ-4А Хитачи (щели первичного и вторичного монохроматоров устанавливали на величинах,

не превышающих 3 нм). Для анализа использовали следующие длины волн ( $\lambda_1$  - длина волны возбуждения и  $\lambda_2$  - длина волны люминесценции): тирозин  $\lambda_1=285$  нм,  $\lambda_2=315$  нм.

ДОФА, ДА, НА, А окисляли по методу Carlsson и Waldeck [8] в модификации, описанной С. Юденфренд. При этом образуется специфический стабильный в течение 24 часов флуорохром. В данных условиях ДОФА и ДА дают идентичные по спектральным характеристикам ( $\lambda_1=330$  нм,  $\lambda_2=375$  нм) флуорохромы, однако, взаимно не искажают результаты, так как находятся в различных фракциях элюата. А, НА и эпинен (N - метилированный ДА) также не искажают результаты, так как их флуоресценция при данных длинах волн не отличается от контроля (окисленного буфера). А и НА образуют флуорофоры с иными спектральными характеристиками, а именно: для НА  $\lambda_1=395$  нм,  $\lambda_2=485$  нм, для А  $\lambda_1=445$  нм,  $\lambda_2=490$  нм.

В качестве стандартов были использованы следующие препараты: тирозин, триптофан и ДОФА фирмы BDH (Англия), ДА-гидрохлорид фирмы Fluka AG (Швейцария), НА-гидрохлорид и А-гидрохлорид производства Харьковского завода эндокринных препаратов.

Кроме того, была проведена адсорбция аминокислот и аминов на КМЦ не только в хроматографических колонках, но и в пробирках. С этой целью в центрифужную пробирку помещали 1,25 г КМЦ, предварительно уравновешенной с 0,01 М фосфатным буфером (pH 6,2). В пробирку вносили 4 мл нейтрализованного тканевого экстракта, тщательно перемешивали, оставляли на 15 минут при комнатной температуре, центрифугировали в течение 5 минут при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали. Элюцию проводили при комнатной температуре теми же буферными растворами, что и при комнатной температуре теми же буферными растворами, что и при работе с КМЦ-колонкой. Для этого к КМЦ добавляли соответствующий буфер, тщательно перемешивали и оставляли на 15 мин. Пробирки центрифугировали в течение 5 минут при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали и использовали для последующего флуорометрического анализа.

Контрольные эксперименты показали, что использованный нами метод позволил адсорбировать на КМЦ (как на колонке, так и в пробирках) практически 100% исследуемых веществ, элюция также происходила достаточно полно (определялось 83-90% добавленного вещества).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Во всех исследованных нами областях мозга и группах животных содержание ДОФА и А было очень низким и находилось в пределах ошибки метода. В связи с этим в таблице цифровые данные относительно уровня этих соединений не представлены и в дальнейшем не обсуждаются.

Как видно из таблицы 1 и рис. 1-4, у крыс с высокой генетически детерминированной судорожной готовностью (линия КМ), по сравнению с крысами группы Н, отмечено снижение уровня НА в гипоталамусе (на 40-50%,  $p < 0,01$ ) и стволе мозга (на 40-50%,  $p < 0,05$ ). У этих же животных в полушариях, стволе мозга и мозжечке отмечено существенное повышение (в 5-6 раз,  $p < 0,01 + 0,001$ ) уровня ДА. В стволовой части мозга и моз-

жечке статистически достоверно был снижен также уровень тирозина ( $p < 0,01 + 0,02$ ).

У крыс с высокой аудиогенной судорожной готовностью (группа В), по сравнению с крысами группы Н, в стволе и мозжечке значительно (в 1,5-3,0 раза,  $p < 0,01 + 0,001$ ) снижен уровень НА. У этих же животных наблюдалось изменение распределения в мозге ДА - в гипоталамической области его уровень снижен ( $p < 0,01$ ), а в мозжечке повышен ( $p < 0,001$ ).

Об относительном увеличении (по отношению к тирозину) уровня ДА и снижении (по отношению к ДА) содержания НА в мозге животных с высокой судорожной готовностью свидетельствуют и рассчитанные нами из экспериментальных данных коэффициенты  $K_2 = \text{тирозин/дофамин}$  и  $K_3 = \text{дофамин/норадреналин}$  (табл. 2).

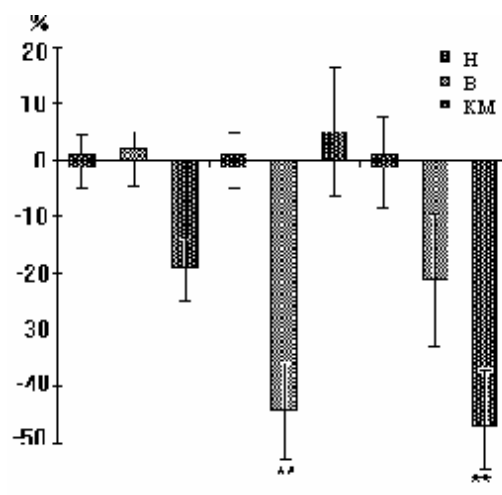
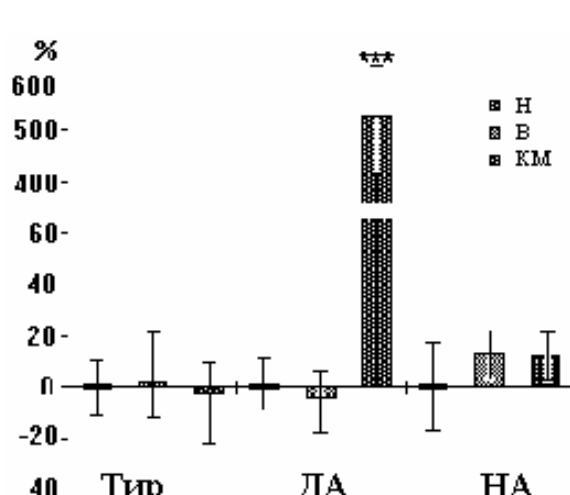
Таблица 1

Содержание тирозина, дофамина и норадрена (нМ/г) в различных участках головного мозга крыс с низкой (Н) и высокой (В) аудиогенной судорожной готовностью, а также крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ)

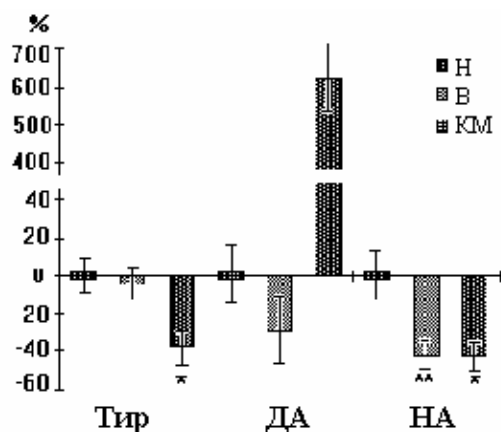
Область мозга	Substance	Группа животных				
		Н нМ/г	В нМ/г	Р (В-Н)	КМ нМ/г	Р (КМ-Н)
Полушария	Тирозин	0.61 ± 0.05	0.62 ± 0.01	> 0.05	0.58 ± 0.07	> 0.05
	Дофамин	0.54 ± 0.04	0.05 ± 0.13	> 0.05	2.74 ± 0.52	< 0.001
	НА	1.75 ± 0.29	2.20 ± 0.35	> 0.05	2.19 ± 0.41	> 0.05
Гипоталамус	Тирозин	2.96 ± 0.25	2.99 ± 0.18	> 0.05	2.41 ± 0.15	> 0.05
	Дофамин	21.90 ± 2.4	12.60 ± 1.6	< 0.01	22.98 ± 3.53	> 0.05
	НА	11.60 ± 1.50	9.2 ± 1.1	> 0.05	6.15 ± 1.12	< 0.01
Ствол	Тирозин	1.63 ± 0.18	1.60 ± 0.17	> 0.05	1.00 ± 0.14	< 0.02
	Дофамин	3.32 ± 0.85	2.51 ± 0.69	> 0.05	20.43 ± 4.76	< 0.01
	НА	8.10 ± 1.12	4.60 ± 0.37	< 0.01	4.61 ± 1.02	< 0.05
Мозжечок	Тирозин	2.06 ± 0.33	2.06 ± 0.37	> 0.05	0.84 ± 0.12	< 0.01
	Дофамин	3.34 ± 0.78	7.40 ± 1.30	< 0.05	18.41 ± 3.07	< 0.01
	НА	4.54 ± 0.58	1.58 ± 0.13	< 0.001	3.72 ± 0.41	> 0.05

n - количество определений (во всех сериях опытов n=6)

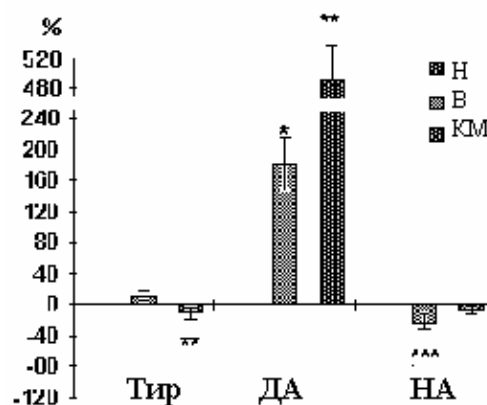
P - достоверность различия между соответствующими группами



**Рис. 1.** Относительное содержание тирозина (Тир), ДА и НА в полушариях крыс групп Н, В, и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*\*\*-  $p < 0,001$ .



**Рис.2.** Относительное содержание тирозина (Тир), ДА и НА в гипоталамусе крыс групп Н, В, и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*\*-  $p < 0,001$ .



**Рис. 3.** Относительное содержание тирозина (Тир), ДА и НА в стволе крыс групп Н, В, и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,001$ .

**Рис. 4.** Относительное содержание тирозина (Тир), ДА и НА в мозжечке крыс групп Н, В, и КМ. Данные выражены в % по отношению к группе Н. Условные обозначения: \*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ .

**Таблица 2**

**Отношение содержания тирозина к дофамину ( $K_2$ ) и дофамина к норадреналину ( $K_3$ ) у крыс с различным уровнем аудиогенной судорожной готовности**

Область мозга	Параметр	Группа животных		
		Н	В	КМ
Полушария	$K_2$	1.13	1.24	0.21
	$K_3$	0.31	0.23	1.25
Гипоталамус	$K_2$	0.13	0.24	0.10
	$K_3$	1.89	1.37	3.74
Ствол	$K_2$	0.49	0.64	0.05
	$K_3$	0.41	0.55	4.43
Мозжечок	$K_2$	0.43	0.28	0.04
	$K_3$	0.74	4.68	4.94

Учитывая данные литературы о наличии противосудорожных свойств у НА, а также наблюдающееся в наших экспериментах статистически достоверное снижение уровня НА у крыс с высокой судорожной готовностью, можно предполагать, что содержание этого медиатора в мозге является одним из существенных факторов, принимающих уча-

стие в формировании уровня судорожной предрасположенности. Представляется интересным и важным выявленное у крыс линии КМ значительное повышение уровня ДА.

Возможно, что увеличение концентрации ДА в мозге также является одним из факторов, способствующих повышению судорожной готовности. Если принять это пред-

положение, тогда снижение содержания ДА в гипоталамусе крыс группы В можно рассматривать как компенсаторное явление.

Обращает на себя внимание, что снижение уровня тирозина в стволе мозга и мозжечке крыс линии КМ сопровождалось значительным повышением уровня ДА. Повышение уровня ДА при одновременном снижении количества тирозина и НА (как это имело место, например, в стволе крыс линии КМ) или же изменение концентрации одного или двух компонентов (как это имело место в других случаях) может быть связано с изменением активности ферментов биосинтеза и метаболизма КА - усилением активности тирозингидроксилазы и (или) ДОФА - декарбоксилазы, уменьшением активности дофамин-бета-оксидазы, изменением процессов дезаминирования, С-метилирования и др. Важно отметить, что, как и в описанной нами ранее серии экспериментов по определению содержания СТ, у крыс с генетически детерминированной высокой судорожной готовностью (линия КМ), как правило, изменения в содержании КА выражены сильнее, чем у крыс группы В.

На основании вышеуказанного можно констатировать, что мозг высоковозбудимых линейных крыс (группа КМ) характеризуется относительным дефицитом СТ и НА и превалированием ДА (табл. 3, коэффициенты  $K_3, K_4$  и  $K_5$ ).

Весьма вероятно, что повышение судорожной готовности корреляционно связано с фактором или процессом, оказывающими влияние как на систему КА, так и СТ. В связи с этим представляется очень важным наблюдение Колемана, который обнаружил у мышей линии более низкий уровень активности фенилаланин-гидроксилазы печени. Можно предполагать, что в этих условиях метаболизм фенилаланина будет направлен в сторону повышенного образования фенилпирувата, фениллактата и фенилацетата - ингибиторов декарбоксилазной активности [9, 11]. В свою очередь, подавление активности декарбоксилаз должно привести к уменьшению содержания СТ, НА и ГАМК в мозге и соответствующему снижению судорожного порога. Увеличение в содержании фенилаланина иногда приводит также к нарастанию количества в мозге фенилэтиламина, фактора, оказывающего влияние на механизмы освобождения мз везикул и обратного захвата КА. Показано, что при неоднократном введении крысам внутрибрюшинно 100 мг/кг фенилэтиламина он оказывает неодинаковое влияние на систему БА, снижая через один час уровень НА на 74,4%, ДА - на 25,7%, СТ - на 13,5%, причем влияние на систему ДА оказывается преимущественно через механизмы его освобождения, а на систему НА - через ингибирование его обратного захвата [3].

**Таблица 3**

**Отношение содержания серотонина к дофамину ( $K_4$ ) и серотонина к норадреналину ( $K_5$ ) у крыс с различным уровнем аудиогенной судорожной готовности**

Область мозга	Параметр	Группа животных		
		Н	В	КМ
Полушария	$K_4$	2.63	4.2	0.29
	$K_5$	0.81	0.95	0.36
Гипоталамус	$K_4$	0.54	0.63	0.20
	$K_5$	1.01	0.87	0.74
Ствол	$K_4$	2.79	2.60	0.15
	$K_5$	1.14	1.42	0.65
Мозжечок	$K_4$	2.55	0.84	0.14
	$K_5$	1.87	3.92	0.67

В связи с вышесказанным становится очевидным, что нарушение обмена фенилаланина может привести к существенным изменениям содержания отдельных МА, нарушению их нормальных соотношений и, как результат, к сдвигам в работе синаптического аппарата. Учитывая роль фенилаланина, можно объяснить, почему фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения) - заболевание, при котором нарушается процесс гидроксирования фенилаланина и в организме накапливаются фенилаланин и его метаболиты, часто сопровождается развитием эпилептиформных процессов [1, 6, 10]. При

этом у больных фенилкетонурией нарушается обмен не только КА (снижение экскреции НА, ДА, ДОФА, увеличение экскреции ВМК), но и 5-оксииндолов (снижение в крови уровня СТ на фоне повышенной экскреции 5-ОИУК). Отмечается корреляция между наличием судорожного синдрома у больных и степенью падения уровня СТ в крови [1].

Таким образом, в мозге животных с высокой судорожной готовностью существует качественно отличная нейрохимическая (МА-ергическая) организация, представления о которой, мы в этом уверены, по мере разработки этого научного направления бу-

дуг значительно усложняться. Можно предполагать, что качественно новое функциональное состояние, характерное для мозга с высокой судорожной готовностью, обусловлено не конкретным влиянием определенного нейрхимического компонента, однознач-

но сдвигающего возбудимость в ту или иную сторону, а связано с формированием новой сложной архитектуры нейрхимического (в том числе МА-ергического) обеспечения нейродинамики основных нервных процессов.

## REFERENCES

1. Булахова Л.А., Ушеренко П.С. // В кн.: - 7 Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. - Тез. докладов, - 26 - 30 мая 1981, - М.осква, 1981. - Т. 3. - С. 80-82.
2. Елкин В.Н. Генетика эпилепсии. - Л.: Медицина, - 1971. - 191 с.
3. Жарииков А.Д. // В кн.: - Катехоламинергические нейроны. - М.: Наука. - 1989, - С. 184 - 201.
4. Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. - К.: Здоров'я, - 1974. - 200 с.
5. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. - М.: Изд-во МГУ. - 1960. - 263 с.
6. Кузнецова Л.М. // В кн.: - Эпилепсия ( клиника, патогенез, лечение ). - Материалы конф. - Ред. Семенов С.Ф. - Тр. Московского НИИ психиатрии. - МЗ РСФСР, - 1972 - Т. 64, - С. 231 - 232.
7. Осинская В.О. // Биохимия, 1957, - Т. 22, № 3, - С. 537 - 545.
8. Carlson A., Waldes K.V.. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине / Цитировано по Юденфренд С. - М.:Мир. - 1965. - С. 481.
9. Davison L.N., Sandler M. // Nature, - 1958, - Vol. 181. - P. 186 - 187.
10. Fois A., Rosenberg C., Gibbs F.A. // EEG and Clin. Neurophysic. - 1995. - Vol. 7. - P. 567-572.
11. Parvim J., Hsia Y. - Y.D. // Proc. Soc. Exptl. - Biol. Med., - Vol. 118. - P.1046.

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СУДОМНОЮ ГОТОВНІСТЮ І ВМІСТОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТВАРИН

Савченко В.М., Максименко О. Г.  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### РЕЗЮМЕ

Внаслідок проведених експериментів встановлено, що у щурів з високою генетично детермінованою судомною готовністю, в порівнянні з щурами інших груп, відмічено зниження рівня норадреналіну (НА) у гіпоталамусі і стволі мозку, а у півкулях, стволі мозку і мозочкові суттєво підвищений вміст дофаміну (ДА). Статистично вірогідно також знижався рівень тирозину у стволі і мозочкові. Це дає підстави припустити, що підвищення судомної готовності кореляційно пов'язане з процесами, що впливають як на систему катехоламінів, так і серотоніну.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серотонін, триптофан, норадреналін, дофамін, фенілкетонурія, судомна готовність/

## INTERRELATION BETWEEN CONVULSIVE READINESS AND THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE CEREBRUM OF ANIMALS

Savchenko V.N., Maksimenko E.G.  
Kharkov National V.N. Karazin University

---

### SUMMARY

As a result of the conducted experiments it was determined that the noradrenaline (NA) level in the hypothalamus and brain stem decreased in rats with high genetically determined spasmodic readiness as compared to the rats of other groups, and in hemispheres, brain stem

and cerebellum the dopamine (DA) content rose significantly. The decrease of tyrosine level in the brain stem and cerebellum was statistically proved. It gives grounds to suppose that increase in spasmodic readiness is correlated with processes influencing both catecholamine complexes and serotonin.

**KEY WORDS:** serotonin, triptophane, noradrenoline, dopamine, phenylketonury, spasmodic readiness

# ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Стрижельчик Н.Г.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Исследовали потенциальную мутагенную активность новых вспомогательных фармацевтических веществ (эмульгаторов, загустителей таблеток) — натрий-карбоксиметилкрахмала и натрий-карбоксиметилцеллюлозы на млекопитающих в опытах *in vivo*. Установлено, что при внутрижелудочном введении изучаемые вещества не индуцируют хромосомные aberrации в клетках костного мозга и доминантные летальные мутации в половых клетках самцов мышей. Полученные результаты обсуждаются в отношении возможности применения изучаемых веществ в фармацевтической промышленности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мутагенность, вспомогательные фармацевтические вещества, хромосомные aberrации, доминантные летальные мутации

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия исследования в области химического мутагенеза получили большое развитие. Это связано, с одной стороны, с внедрением огромного количества различных химических веществ во все сферы жизнедеятельности человека, требующих генетического контроля, с другой стороны, научными достижениями, связанными с созданием и использованием новых тест-систем, позволяющих провести более полную оценку как самих мутагенов, так и их метаболитов [1, 2].

Особое место в жизнедеятельности человека занимают такие широко распространенные вещества, как лекарственные препараты, число которых постоянно увеличивается. Мутагенность многих из них установлена на разных генетических объектах [3, 4]. В широком ассортименте лекарственных средств значительное место занимают вспомогательные фармацевтические вещества. Тенденция к увеличению их количества связана с тем, что вспомогательные фармацевтические вещества влияют не только на физико-химические свойства, а и на терапевтический эффект лекарств. В то же время мутагенность (канцерогенность) лекарственных препаратов может зависеть от разновидности и качества используемых вспомогательных веществ. В связи с этим одним из основных требований, предъявляемых к таким соединениям, является безопасность для человека в применяемых дозах.

Целью данной работы являлось изучение потенциальной мутагенной активности новых вспомогательных фармацевтических

веществ — натрий-карбоксиметил-крахмала и натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на мышах. Вспомогательные фармацевтические вещества натрий-карбоксиметилкрахмал и натрий-карбоксиметилцеллюлоза вводились внутрижелудочно однократно в дозе 60 мг/кг. Для оценки цитогенетического эффекта веществ использовали метод учета aberrаций хромосом в клетках костного мозга. В этой серии опытов исследуемые вещества вводились самцам мышей линии C57Bl/6. Экспозиция препаратов составляла 6, 24 и 48 часов. За два часа до забоя животных внутрибрюшинно вводили колхицин (0,025% р-р по 0,01 мл на 1 г массы). Фиксацию и приготовление препаратов хромосом осуществляли по стандартной методике [5, 6].

Для оценки эффекта в половых клетках использовали метод учета доминантных летальных мутаций. Препараты вводились самцам мышей-гибридов первого поколения F<sub>1</sub> CBA x C57Bl/6. Сразу после прекращения введения препаратов самцы подсаживались к интактным виргинным самкам в соотношении 1:3. Смену самок проводили ежедневно в течение 3-х недель. Отсаженных самок анализировали на 15-17 день беременности. Учитывали следующие показатели: число беременных самок, процент фертильности, число мертвых и живых эмбрионов (ЖЭ, МЭ), доимплантационную и постимплантационную гибель эмбрионов. Основным показателем частоты доминантных летальных мутаций (ДЛМ) служил уровень постимплантационных потерь.

Для оценки статистической значимости сравнимых значений в опытных и контрольных вариантах использовали критерий хи-квадрат [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты влияния натрий-карбоксиметилкрахмала и натрий-карбоксиметилцеллю-

лозы на клетки костного мозга мышей представлены в таблицах 1 и 2. Изучение 600 метафаз контрольной группы позволило выявить в сумме  $1,3 \pm 0,34\%$  аномальных клеток. Типы aberrаций были представлены одиночными фрагментами (0,8%). Ахроматические пробелы в число aberrаций не входили, а учитывались отдельно (0,5%).

**Таблица 1**  
**Частота и типы aberrаций хромосом, индуцированных в клетках костного мозга мышей новым студнеобразующим веществом натрий-карбоксиметилкрахмалом**

Варианты опытов	Доза препарата в мг/кг	Экспозиция препарата в час.	Проанализировано метафаз	Количество метафаз с aberrациями, % $\pm m$	Типы aberrаций			Процент, %	Значение	
					Одиночные фрагменты	Обменные	Парные фрагменты		Хи-квадрат	P
Опыт	60	6	600	$0.5 \pm$	0.5	0	0	0.8	0.52	$> 0.05$
	60	24	600	0.22	0.8	0	0	0.6	0.0	$> 0.05$
	60	48	600	$0.8 \pm$ 0.15 $0.6 \pm$ 0.20	0.6	0	0	0.8	0.11	$> 0.05$
Контроль	—	—	600	$0.8 \pm$ 0.18	0.8	0	0	0.5	—	—

**Таблица 2**  
**Частота и типы aberrаций хромосом, индуцированных в клетках костного мозга мышей новым студнеобразующим веществом натрий-карбоксиметилцеллюлозой**

Варианты опытов	Доза препарата в мг/кг	Экспозиция препарата в час.	Проанализировано метафаз	Количество метафаз с aberrациями, % $\pm m$	Типы aberrаций			Процент, %	Значение	
					Одиночные фрагменты	Обменные	Парные фрагменты		Хи-квадрат	P
Опыт	60	6	600	$0.6 \pm$	0.6	0	0	1.0	0.11	$> 0.05$
	60	24	600	0.20	1.0	0	0	0.8	0.09	$> 0.05$
	60	48	600	$1.0 \pm$ 0.25 $0.8 \pm$ 0.15	0.8	0	0	0.6	0.00	$> 0.05$
Контроль	—	—	600	$0.8 \pm$ 0.18	0.8	0	0	0.5	—	—

Цитогенетический анализ влияния натрий-карбоксиметилкрахмала на клетки костного мозга мышей показал, что процент

аномальных клеток при изучении 1800 метафаз составил: экспозиция 6 часов —  $1,3 \pm 0,36\%$ , экспозиция 24 и 48 часов —  $1,4 \pm$



0,22%. Типы aberrаций были представлены одиночными фрагментами. Наблюдались ахроматические пробелы. Парные фрагменты и aberrации обменного типа не выявлены. Статистический анализ результатов не показал достоверных различий между частотой возникновения aberrантных метафаз в контрольных и опытных вариантах при всех сроках экспозиции натрий-карбоксиметилкрахмала ( $P > 0,05$ ).

Аналогичные данные получены при оценке воздействия натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Цитогенетический анализ 1800 метафаз позволил установить, что при экспозиции 6 часов процент аномальных клеток был равен  $1,6 \pm 0,20$  %, 24 часа —  $1,8 \pm 0,42$

% и 48 часов —  $1,4 \pm 0,22$  %. Типы aberrаций, как и в контрольных вариантах, были представлены одиночными фрагментами, отмечены ахроматические пробелы (см. табл. 2). Сравнение полученных результатов с контрольными значениями не выявило статистически значимых различий между частотой возникновения aberrантных метафаз при всех экспозициях препарата ( $P > 0,05$ ).

В таблицах 3 и 4 отражены результаты экспериментальных исследований влияния натрий-карбоксиметилкрахмала и натрий-карбокси-метилцеллюлозы на половые клетки самцов мышей. В этой серии исследований было проанализировано более 400 самок мышей и 2600 эмбрионов.

**Таблица 3**  
**Показатели доминантных летальных мутаций у самцов мышей при воздействии натрий-карбоксиметилкрахмала**

Стадии сперматогенеза	Варианты опытов	Фертильность, %	На 1 беременную самку		Постимплантационная смертность
			ЖЭ	МЭ	
Зрелые спермии	Контроль	82.2	8.72	0.45	0.0500
	Опыт	84.4	8.42	0.47	0.0532
Поздние сперматиды	Контроль	80.0	7.52	0.38	0.0491
	Опыт	82.2	6.67	0.35	0.0500
Ранние сперматиды	Контроль	84.4	7.81	0.42	0.0511
	Опыт	86.6	7.07	0.35	0.0482

**Таблица 4**  
**Показатели доминантных летальных мутаций у самцов мышей при воздействии натрий-карбоксиметилцеллюлозы**

Стадии сперматогенеза	Варианты опытов	Фертильность, %	На 1 беременную самку		Постимплантационная смертность
			ЖЭ	МЭ	
Зрелые спермии	Контроль	82.2	8.72	0.45	0.500
	Опыт	77.7	7.88	0.42	0.052
Поздние сперматиды	Контроль	80.0	7.52	0.38	0.0491
	Опыт	75.5	6.85	0.32	0.0450
Ранние сперматиды	Контроль	8.44	7.81	0.42	0.0511
	Опыт	80.0	7.16	0.33	0.0444

В контрольных вариантах частота доминантных летальных мутаций составляла: на 1-й неделе скрещивания -  $5,0 \pm 0,62$ %, на 2-й -  $4,9 \pm 0,98$ %, на 3-й -  $5,1 \pm 0,49$ %.

При воздействии натрий-карбоксиметилкрахмала процент беременных самок на разных сроках скрещивания достоверно не отличался от контроля. Не отмечено снижения числа живых эмбрионов и увеличения числа мертвых эмбрионов на одну беременную самку. Частота доминантных летальных мутаций на 1-й неделе скрещивания составила —  $5,3 \pm 0,61$ %, на 2-й неделе —  $5,0 \pm 0,62$ %, на 3-й неделе —  $4,8 \pm 0,45$ % (см. табл. 3).

Статистический анализ результатов не показал достоверных различий между частотой возникновения доминантных летальных мутаций в контрольных и опытных вариантах ( $P > 0,05$ ).

Аналогичные результаты были получены при воздействии натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Не отмечено снижения процента фертильности и уменьшения числа живых эмбрионов, а также увеличения числа мертвых эмбрионов на одну беременную самку по отношению к контролю. Частота доминантных летальных мутаций равнялась: на 1-й неделе скрещивания —  $5,2 \pm 0,64$ %, на

2-й неделе —  $4,5 \pm 0,44\%$ , на 3-й неделе —  $4,4 \pm 0,23\%$  (см. табл. 4). Достоверные различия между контрольными и опытными вариантами не установлены ( $P > 0,05$ ).

Представленные в работе результаты и проведенные ранее исследования [8-10] свидетельствуют о том, что новые вспомогательные вещества натрий-карбоксиметилкрахмал и натрий-карбоксиметилцеллюлоза не являются мутагенами — не вызывают индукции генных мутаций и хромосомных aberrаций у разных генетических объектов.

Так, в тесте Эймса-Salmonella/ микросомы изучаемые вещества не были мутагенны для *Salmonella typhimurium* штаммов TA 98 и TA 100 — в дозах 0,1-1000,0 мкг/мл не вызвали достоверного повышения генных мутаций как в условиях без метаболической активации, так и с метаболической активацией фракцией S-9 печени крыс [8].

В исследованиях на *Drosophila melanogaster* натрий-карбоксиметилкрахмал и натрий-карбоксиметилцеллюлоза не вызвали повышения частоты доминантных летальных мутаций в зрелых сперматозоидах при заправке взрослых самцов [9, 10].

В представленных в настоящей работе исследованиях изучаемые вещества не были

мутагенны для соматических и половых клеток млекопитающих — не индуцировали aberrаций хромосом в клетках костного мозга и доминантных летальных мутаций в половых клетках самцов мышей на постмейотических стадиях сперматогенеза. Следовательно, новые вспомогательные фармацевтические вещества не проявляли активности на трех генетических объектах в системах *in vitro* и *in vivo* (микроорганизмы, насекомые, млекопитающие).

Следует отметить, что в исследованиях на млекопитающих, согласно рекомендациям ВОЗ и принципам, применяемым для оценки фармацевтических средств, изучаемые соединения тестировались в дозе, суточной рекомендованной для человека и увеличенной в 100 раз [5].

Таким образом, учитывая все вышесказанное, в соответствии с общими принципами экстраполяции данных, принятыми в области генетической токсикологии [6], следует заключить, что изучаемые вещества — натрий-карбоксиметилкрахмал и натрий-карбоксиметилцеллюлоза в качестве вспомогательных фармацевтических веществ не представляют мутагенной опасности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рапопорт И.А. // Проблемы химического мутагенеза. - М.: Медицина, 1970. - с. 249-266.
2. Худoley В.В. В кн. Выявление мутагенности химических канцерогенов и первичная профилактика рака, теоретические и практические аспекты // Первичная профилактика рака (под ред. Н.Н. Блохина), - М.: Медицина, 1986. - с. 41-47.
3. Журков В.С. // Генетика, 1975. - № 11. - с. 146-149.
4. Рапопорт И.А., Филиппова Л.М., Журков В.С. // Генетика, 1971. - Т. VII, № 7. - с. 8-12.
5. Бочков Н.П., Шрам Р.Н., Кулешов Н.П., и др. // Генетика, 1975. - Т. XI, № 10. - с. 156-172.
6. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств фармакологических средств // М.: Медицина. 1994. - 40 с.
7. Гублер Е.В., Генкин А.А. // М.: Медицина, 1971. - с. 21-25, 53-56.
8. Стрижельчик Н.Г., Кульшин В.Е. // Цитология и генетика, 1994. - № 2. - с. 91-93.
9. Стрижельчик Н.Г. // Вестник проблем современной медицины, УАННП, Харьков, 1995. - № 12. - с. 99-101.
10. Новик И.И., Стрижельчик Н.Г. // Вестник проблем современной медицины, УАННП, Харьков, 1995. - № 12. - с. 105-107.

## ОЦІНКА МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ДОПОМІЖНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ РЕЧОВИН НА ТВАРИНАХ

Стрижельчик Н.Г.  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

## РЕЗЮМЕ

Вивчали потенційну мутагенну активність нових допоміжних фармацевтичних речовин (емульгаторів, загустювачів таблеток) — натрій-карбоксиметилкрахмалу та натрій-карбоксиметилцеллюлози на тваринах у дослідах *in vivo*. При внутрішньошлунковому введенні досліджувані речовини не викликають хромосомні aberrації у клі-

тинах кісткового мозку та доміантні мутації в статевих клітинах самців мишей. Одержані результати обговорюються у відношенні можливості застосування досліджуваних речовин у фармацевтичній промисловості.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** мутагенність, допоміжні фармацевтичні речовини, хромосомні аберації, доміантні летальні мутації

## **THE MUTAGENIC TESTS OF NEW AUXILARY FARMACEUTICAL SUBSTANCIES FOR MAMMALIANS**

Strygelchyk N.G.

Kharkov National V.N. Karazin University

---

### **SUMMARY**

The potential mutagenic effects of new auxilary farmaceutical substancies (emulgators) was investigated. Under per os injection the substancies not induced the chromosomal aberrations in the narrow cells and dominant lethal mutations in male gametes of mouse. The results are discussed in connection to using at investigated substancies in pharmacology.

**KEY WORDS:** mutagenic, auxilary farmaceutical substances, chromosomal aberrations, dominant lethal mutations

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТЕ И КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Тамм Т.И., Бардюк А.Я., Говоруха Т.П., Репин Н.В.  
Харьковская медицинская Академия последипломного образования,  
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков.

## РЕЗЮМЕ

Проведено сравнительное исследование ультраструктуры клеток эпителия кишечной ворсинки тонкой кишки после экспериментального перитонита и кишечной непроходимости. Показано, что ультраструктурные перестройки клеток эпителия кишечной ворсинки начинаются после 6 часов воспалительного процесса. Деструктивные изменения клеток при кишечной непроходимости имеют более выраженный характер, чем при перитоните.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультраструктура, перитонит, кишечная непроходимость

## ВВЕДЕНИЕ

В большинстве работ посвященных перитониту и кишечной непроходимости отражены вопросы нарушений обменных процессов, микроциркуляции, нейроэндокринной регуляции [1, 2, 3]. Однако данные, характеризующие морфологические изменения основных структурных компонентов клеток изложены в литературе фрагментарно [4, 5, 6]. Изучение ультраструктуры клеток тонкой кишки дает возможность не только проследить направленность этих изменений, но и на их основе выявить закономерности развития патологии пищеварительного тракта.

Нами проведено сравнительное исследование ультраструктурных изменений клеток эпителия кишечной ворсинки тонкой кишки в условиях экспериментального перитонита и кишечной непроходимости.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах, массой 210-230 г., содержавшихся на стандартном рационе.

Кишечная непроходимость создавалась путем перевязки лигатурой тонкой кишки на расстоянии 5 см от илеоцекального угла. Перитонит вызывался путем надреза стенки слепой кишки, с выходом каловой взвеси в брюшную полость. Рана передней брюшной стенки послойно зашивалась. Операции проводились под анестезией диэтиловым эфиром, в условиях асептики и антисептики.

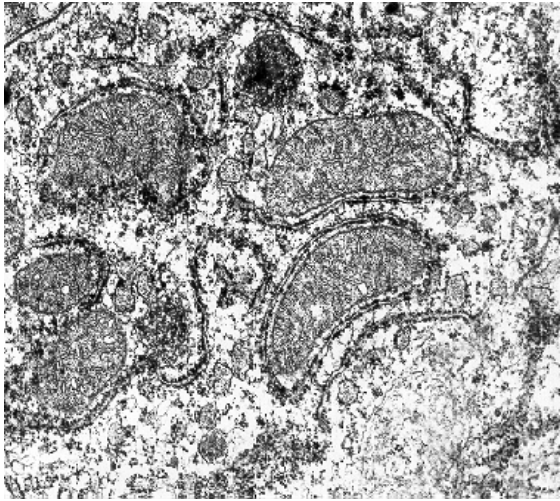
Через 6, 12, 24, 36 и 48 часов животных забивали декапитацией. Извлекали часть тонкой кишки, прилегающую к поврежден-

ному участку, кусочки которой брали для электронно-микроскопического исследования. Во всех опытных группах декапитация животных и взятие фрагментов тонкой кишки были однотипными.

Фиксация исследуемых кусочков ткани проводилась по стандартной методике [7]. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме УМТП – 7 (г. Сумы), контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и раствором свинца по Рейнольдсу [7]. Ультраструктуру тонкой кишки исследовали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К (г. Сумы) при ускоряющем напряжении 75 кV.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы и собственные исследования показывают, что в исходном состоянии кишечная ворсинка выстлана однослойным призматическим эпителием, основным клеточным компонентом которого является энтероцит. Ядра этих клеток овальной формы, с узким перинуклеарным пространством. Цитоплазма представлена немногочисленными митохондриями, узкими цистернами эндоплазматического ретикулума и внутреннего сетчатого аппарата, лизосомами, мультивезикулярными тельцами (рис.1). Среди энтероцитов расположены одиночные бокаловидные клетки. Изредка обнаруживаются эндокриноциты, характеризующиеся узкой апикальной частью и широким основанием, заполненным плотными гранулами и клетки Панета с хорошо развитой эндоплазматической сетью, внутренним сетчатым аппаратом и крупными зимогеновыми гранулами.



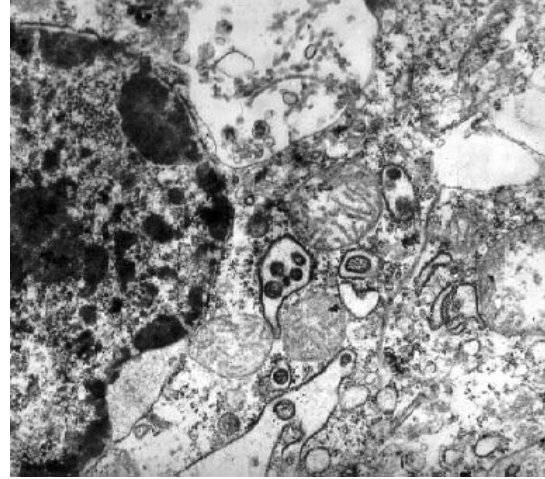
**Рис. 1.** Ультраструктура фрагмента цитоплазмы энтероцита в исходном состоянии  $\times 43,2$  тыс.

После 6-ти часовой экспериментальной кишечной непроходимости ультраструктура энтероцитов в основном соответствовала исходному состоянию. Однако, уже для данного срока эксперимента обращали на себя внимание изменения эндоплазматического ретикулума, проявившиеся в расширении и набухании его мембран. Нарушались упорядоченность расположения рибосом на мембранах эндоплазматической сети, терялась связь между отдельными рибосомами и поверхностью мембран. Это свидетельствует о нарушении одного из важнейших параметров клеточного обмена – процессов синтеза. Внутренний сетчатый аппарат также претерпевает некоторые перестройки, четко реагируя на изменения функциональной активности клетки. В ней начинают преобладать вакуолярные и цистеральные элементы.

После экспериментального перитонита деструктивных изменений ядра и цитоплазматических органелл энтероцитов, бокаловидных и энтероэндокринных клеток обнаружить не удалось. Только единичные клетки имели расширенную эндоплазматическую сеть и набухшие митохондрии с укороченными кристами.

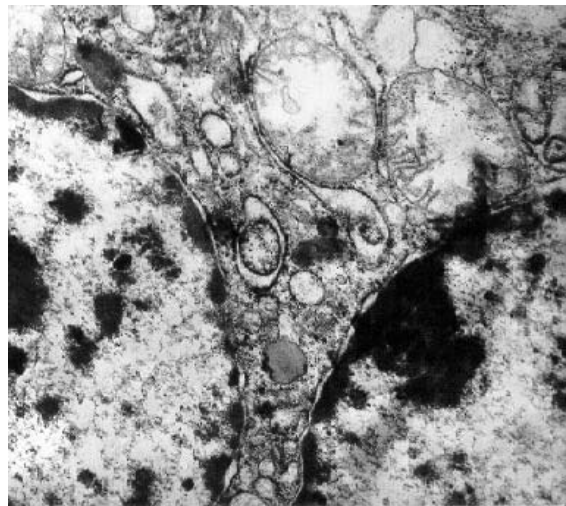
Через 12 час экспериментальной кишечной непроходимости ультраструктура клеток в большей степени отражала изменения основных клеточных элементов, по сравнению с 6 час. (рис. 2). Ядра энтероцитов приобретают извитую форму, а контуры их становятся неровными, благодаря появлению выпячиваний. Гранулярные компоненты хроматина уплотнились и сместились к внутренней ядерной мембране. Цистерны эндоплазматической сети расширены. Митохондрии сохраняют полиморфное строение. Форма их преимущественно округлая, матрикс резко просветлен. Пластинчатый комплекс пред-

ставлен вакуолярными цистернами. Локализация его практически не менялась. Лизосомы не имеют электронно-плотного материала, характерного для неповрежденных клеток. В бокаловидных клетках выявляются митохондрии с просветленным матриксом и деструкцией крист.



**Рис. 2.** Ультраструктура ядра и цитоплазмы энтероцита после 12 час. экспериментальной кишечной непроходимости  $\times 27,2$  тыс.

При 12-ти часовом экспериментальном перитоните в клетках эпителиальной кишечной ворсинки структурные изменения имели менее выраженный характер, по сравнению с кишечной непроходимостью. Хотя и в этом случае ультраструктурная характеристика клеток также существенно менялась. В этот период мы наблюдаем в клетках набухшие митохондрии с просветленным матриксом. Набухание распространялось и на эндоплазматическую сеть, и на пластинчатый комплекс (рис. 3).



**Рис. 3.** Ультраструктура ядра и цитоплазмы энтероцита при 12-ти часовом экспериментальном перитоните  $\times 19,2$  тыс.

Еще большим нарушениям подвергались клетки после 24 часовой кишечной непроходимости и перитонита. Ультраструктурные

изменения захватывают все мембранные элементы клеток. Контуры ядер энтероцитов приобретают извитую форму, благодаря появлению впячиваний. Гранулярные компоненты хроматина уплотнились и сместились к внутренней ядерной мембране. Канальцы и цистерны эндоплазматической сети расширены. Матрикс митохондрий значительно просветлен и заполнен хлопьевидным содержимым (рис. 4).

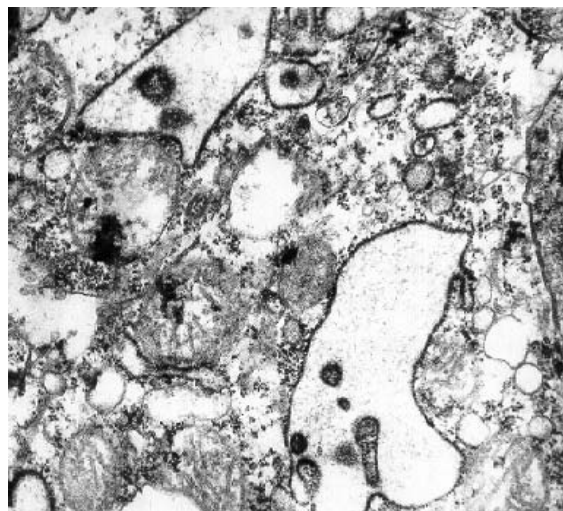


Рис. 4. Ультраструктура фрагмента цитоплазмы энтероцита после 24 часовой экспериментальной кишечной непроходимости  $\times 43,6$  тыс.

Дальнейшее развитие воспалительного процесса (36 и 48 часов) - 2-х экспериментальных моделей - кишечной непроходимости и перитонита, сопровождается нарастанием дистрофических изменений клеток кишечного эпителия ворсинки. Однако никаких новых изменений со стороны ядер, цитоплазматических органелл и структур клеточной поверхности нам обнаружить не удалось. Следует отметить, что изменения эти стереотипны и носят неспецифический характер. Они заключаются в изменении, соотношения между эу- и гетерохроматином, его компактизации, расширении перинуклеарного пространства, набухании митохондрий, уменьшении складчатости их внутренней мембраны, вероятно, за счет деструкции митохондриальных крист. Расширяются и

набухают цистерны эндоплазматической сети, нарушается упорядоченность расположения рибосом. Внутренний сетчатый аппарат имеет вид вакуолей. Однако, при экспериментальной кишечной непроходимости ультраструктурная реорганизация клеток кишечного эпителия более выражена и протекает интенсивнее с увеличением длительности развития воспалительного процесса. Наиболее ярко это проявляется в деструкции энергопродуцирующих и биосинтетических аппаратов.

Следует отметить, что поскольку воспалительный процесс растянут во времени, то в течение этого срока в клетках наряду с деструктивными процессами могут активизироваться компенсаторно-приспособительные механизмы, направленные на сохранение клеточного гомеостаза. Поэтому часть наблюдаемых изменений в ультраструктуре клеток может рассматриваться не только как начало деструктивных процессов в клетке, но и как адаптивная реакция биологической системы к меняющимся условиям внешней среды. Особенно это выражено на ранних сроках экспериментального воздействия.

Таким образом, сопоставление структурных изменений в клетках эпителия кишечной ворсинки после экспериментального перитонита и кишечной непроходимости свидетельствует о том, что динамика деструктивных изменений отражает степень выраженности воспалительного процесса и его длительность. Деструктивные изменения клеток при кишечной непроходимости имеют более выраженный характер, чем при перитоните.

#### ВЫВОДЫ:

1. Ультраструктурные перестройки клеток эпителия кишечной ворсинки начинаются после 6 часов воспалительного процесса.
2. Чувствительность клеток эпителия кишечной ворсинки к воспалительному процессу, вызванному кишечной непроходимостью более выражена по сравнению с перитонитом для одинаковых экспериментальных сроков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология /Под общ. ред. В.С. Чадвина, С.Ф. Филлипса. - М.: Медицина, 1988. - Ч. 2 - 381 с.
2. Зайцев В.Т., Шальков Ю.Л., Бойко В.В. и др. Кишечная непроходимость. - Харьков - 1993. - 196 с.
3. Чекушкин Н.В. // - Науч. тр. Рязан. мед. ин-та, 1980. - Т. 69. - С. 44-48.
4. Zufarov K.A., Yuldashov A.Yu. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1981. - Т.91, № 6. - С. 759-762.
5. Лысыков Ю.А., Морозов И.А. // Бюл. экспер. биологии и медицины. - 1990. - Т.110, № 11. - С. 550-554.
6. Пестерева Н.А., Карякин А.М., Кучер В.В.// Тр. Ленингр. сан.- гигиен. мед. ин-та. - 1981. - Т. 139. - С. 65-71.

7. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. – М.: Мир, 1975. - С. 33-108.

## **ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ КЛІТИН ЕПІТЕЛІЮ КИШКОВОЇ ВОРСИНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПЕРИТОНІТУ І КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ**

Тамм Т.І., Бардюк О.Я., Говоруха Т.П., Репін М.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проведено порівняльні дослідження ультраструктури клітин епітелію кишкової ворсинки тонкої кишки після експериментального перитоніту і кишкової непрохідності. Показано, що ультраструктурні перебудови клітин епітелію кишкової ворсинки починаються після 6 годин запального процесу. Деструктивні зміни клітин при кишковій непрохідності мають більш виражений характер, ніж при перитоніті.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ультраструктура, перитоніт, кишкова непрохідність

## **COMPARATIVE STUDY OF THE SMALLER INTESTINE VILLUS EPITHELIUM UNDER EXPERIMENTAL PERITONITIS AND INTESTINAL OBSTRUCTION**

Tamm T.I., Barduk A.Y., Govorucha T.P., Repin N.V.

Medical academy for postgraduated education, Kharkov, Institute for Problems of Cryobiology & Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine

---

### **SUMMARY**

A comparative study of the smaller intestine villus epithelium ultrastructure under experimental peritonitis and intestinal obstruction was carried-out. It was shown that ultrastructural rearrangements of the smaller intestine epithelium start after 6 hours of an inflammatory process. Destructive changes in cells under intestinal obstruction were more pronounced than under peritonitis.

**KEY WORDS:** ultrastructure, peritonitis, intestinal obstruction

# MORPHOMETRICAL CHANGES OF DUPLEX KIDNEYS IN CHILDREN IN DIFFERENT DEGREE OF URODYNAMICS INFRINGEMENT AND WITHOUT URODYNAMICS INFRINGEMENT

Taran G.I.  
Dniepropetrovsk State Medical Academy

## SUMMARY

Morphometrical comparison of duplex kidney and ureter structural elements in children was done taking in account the gravity of the pathological process and methods of treatment. Morphological objects giving the possibility to prognose the method of surgical treatment and it's outcome depending on the quality and quantity of changes of the duplex kidney structure were determined. The principal difference of quantitative changes of structural elements of a duplex kidney without the violation of urodynamics in moderate violation of the outflow of urine and also in a steadfast loss of the function because of the violation of urodynamics of a grave degree was confirmed.

**KEY WORDS:** pediatric urology, anomaly of development, duplex kidney, diagnostics, treatment, histology, morphometry

## INTRODUCTION

In all the diversity and growing of informativity of investigative methods of the studying of duplex kidneys in children until to - day remains unjustified low the attention paid by pediatric surgeons and urologists to such informative and simple for adoption, investigative methods of studying the viability of duplex kidney tissues, as morphometrical methods [1, 4, 5]. This is also confirmed by rather rare scientific works on the theme of morphometrical investigation of duplex kidneys [2, 3, 6].

The aim of our work is to answer to the question: which morphological tissue elements of duplex kidneys on a microscope level can be used to determine the question of the removal of the affected duplex kidney or of doing plastic reconstruction of urinary tracts.

## MATERIALS AND METHODS

Children at the age of from 0 to 15 years which had duplex upper urinary tracts and which had surgical correction of the urinary system were studied. Functional deficiency of the kidneys was revealed by excretory urography and in laborious diagnostics cases by isotope scintigraphy. This examination was done in 15 cases (material was taken from 5 cases where the kidney was not liable to surgical correction because of the absence of urodynamics infringement and in 5 cases of every type of operative treatment).

All the children were divided into three groups corresponding to the methods of treatment:

the 1 group consisted of children in which the kidney poles were to have biopsy done and did not have any evidence of urodynamics infringement and were not operated;

the 2 group of children in which the kidney poles were to have biopsy done, had urodynamics infringement and needed plastic - reconstructive methods of operative treatment done in order to better the function (operation of pyelopyelo or pyeloureteroanastomosis); the 3 studied group consisted of children with mainly severe urodynamics infringement when as a result of the full loss of the function the removal of the sick organ was done (heminephrurerectomy).

The histological material was ablated intra-operatively from different sections of the kidney, calyces and ureters. The average size of ablated tissues pieces was from 2 to 10 mm. In the pathological laboratory of C C L preparations were made. The tissues were fixed in 10% neutral formalin, were passed through alcohol and embedded into parafin. From parafin blocks sections 5 mkm thick were prepared which were then stained with hematoxilin and eosine and by Slinchenko.

Morphometry was done by the cytohistotereometrical method of G.G. Autandilov with the help of a standard net for the eyepiece with 100 dots and not less than 10 applications in every case [1]. The per cent of cell elements in each section and the average devergence for every studied tissue element were counted. The results were compared between groups 1, 2 and 3. The authenticity value of received results was done by the Student criterion.

For the kidney the standard scheme had the visual calculation of large and small renal corpuscles, large and small blood vessels, invariable and dystrophic nuclei of the renal tubule epithelium, connective tissue cells, the average sum of all cells, per cent of the base substance, edema and necrosis (Table 1).



**Table 1**  
Structural elements of the kidney parenchyma which underwent morphometry

C	Large (arteries) vessels
D	Small (arterioles) vessels
E	Inflammatory cells
F	Dystrophic nuclei of renal tubule epithelium
G	Invariable nuclei of renal tubule epithelium
H	Connective tissue cells
I	General quantity of cell elements
J	Small renal corpuscles
K	Large renal corpuscles
L	Base substance
M	Edema
N	Necrosis

The scheme for ureter tissues had the calculation of large and small blood vessels, inflammatory cells, invariable and dystrophic nuclei of muscle tissue, invariable and dystrophic nuclei of the transitional epithelium, connective tissue cells, the average sum of all cells, per cent of the base substance, edema and necrosis (Table 2).

The sum of cystic tubules was not counted because of the imperfect selection by the eye.

**Table 2**

Object of morphometry	Group 1		t	Group 3		Groups 2&3	t
	Group 1	Group 2		Group 3	t		
C	7.4 ± 1.517	7.8 ± 2.72336	-0.3158	4.8 ± 1.08233***	4.22187	***	4.061
D	3.8 ± 1.304	5.6 ± 0.19024**	-3.0438	2.9333 ± 1.4376	1.19115	***	6.345
E	1.8 ± 2.049	4.6 ± 2.95804*	-2.0082	15.9333 ± 3.77***	-7.90566	***	-10.58
F	10.8 ± 2.775	11.28 ± 3.18224	-0.3133	11.0667 ± 3.39	-0.15822		0.2
G	18 ± 3.162	14.4 ± 3.75278*	2	4.3333 ± 1.7593***	12.3	***	9.73
H	10.4 ± 3.647	9.56 ± 3.58329	0.4773	23.3333 ± 6.81036***	-4.00893	***	-8.401
I	52.2 ± 6.76	53.24 ± 5.13387	-0.3934	62.4 ± 3.2906***	-4.58267	***	-6.174
J	9.4 ± 2.702	4.6 ± 2.1602***	4.3631	0.3333 ± 0.48795***	13.05976	***	7.499
K	10 ± 1.225	8 ± 3.3541	1.3003	3.5333 ± 2.85023***	4.8554	***	4.304
L	18.6 ± 4.93	16 ± 3.58236	1.3951	10.2 ± 1.2072***	6.36396	***	6.041
M	7.6 ± 1.517	12.24 ± 2.48797***	-3.9902	11.8 ± 2.17781***	-3.96863		0.566
N	2.2 ± 1.924	5.92 ± 3.90427**	-2.0595	11.1333 ± 3.90726***	-4.85502	***	-4.087
O	10.6 ± 2.074	7.52 ± 5.33948	1.2561	4.3333 ± 2.22539***	5.53473	*	2.191
P	3.6 ± 0.548	2.08 ± 2.11975	1.5723	1 ± 0.84515***	6.38287		1.878
Q	2 ± 1.414	5.16 ± 3.65923	1.8807	2.6667 ± 1.91485	-0.71107	*	2.438
R	3.4 ± 1.14	7.56 ± 4.6105*	-1.9793	8.9333 ± 3.39046**	-3.52704		-1.001
S	12.6 ± 1.342	7.08 ± 3.31562***	3.6216	5.7333 ± 3.41147***	4.32517		1.23

Structural elements of the ureter tissue which underwent morphometry

O	Large (arteries) vessels
P	Small (arterioles) vessels
Q	Inflammatory cells
R	Dystrophic nuclei of muscle cells
S	Invariable nuclei of muscle cells
T	Dystrophic nuclei of transitional epithelium
U	Invariable nuclei of transitional epithelium
V	Connective tissue cells
W	General quantity of cell elements
X	Hemorrhages
Y	Base substance
Z	Edema
A	Necrosis
A	

The results were entered in MS Excels tables of an Office 98 Professional Relies packet. Statistics were done with the help of statistics program of Statistica for Windows Relies 5,1.

### RESULT AND DISCUSSION

The summary table 3 of received results had such an appearance.

**Table 3**

Indexes of the morphometry of kidney and ureter tissues in children ill with duplex kidney in dependence from the gravity of the infringement of urodynamics and vitality method of treatment

T	$1.581 \pm 3$	$4.92 \pm 3.53459$	-1.1782	$2.64575 \pm 9$ ***	-4.74342	***	$3.861$
U	$1.817 \pm 11.6$	$6.92 \pm 4.55448^*$	2.2361	$8 \pm 2.9277^*$	2.56273		-0.82
V	$27.6 \pm 1.14$	$28.92 \pm 3.47515$	-0.8301	$4.61055 \pm 33.4$ *	-2.73843	**	$3.489$
W	$2.074 \pm 74.4$	$70.16 \pm 4.08942^*$	2.2385	$73.0667 \pm 3.86313$	0.72846	*	$2.221$
X	$1 \pm 1$	$1.32 \pm 2.968$	-0.2355	$1.0667 \pm 1.38701$	-0.09848		0.31
Y	$1.643 \pm 19.2$	$19.36 \pm 3.402$	-0.1017	$2.35635 \pm 15.8667$ **	2.91056	**	3.497
Z	$1.817 \pm 3.6$	$5.4 \pm 2.199$	-1.7105	$5.8667 \pm 2.41622$	-1.91131		$0.626$
AA	$1.483 \pm 1.8$	$3.7 \pm 1.2^{***}$	-3.215	$4.1333 \pm 1.3557$ **	-3.26219		$0.927$

\* - the level of the significance sing by the Student criterion  $\leq 0.05$

\*\* - the level of the significance sing by the Student criterion  $\leq 0.01$

\*\*\* - the level of the significance sing by the Student criterion  $\leq 0.001$

Analysis of shown in the table data revealed in tissues of the kidneys and ureters an authenticity reduction of the per cent of vessels in the 3 group in comparison with the 1 and also the 2 group. Thus, a sharp lowering, about 2 times, of the per cent content of blood vessels of a duplex kidney can be the index of the viability absence of these tissues and can be a factor to doing heminephrurerectomy.

Among inflammatory cells the tendency of a rising of their quantity in dependence with the severity of the status of the kidney looking at the method of operative treatment is very noticeable. If in kidney tissues the rising has an authenticity character and the most of cells come on group 3 where the functional viability is low, the kidney was ablated. In ureter tissues such a tendency is not confirmed.

A significant lowering of the quantity of invariable renal tubule epithelium, invariable nuclei of muscle cells and invariable nuclei of the transitional epithelium of the ureters can testify their diagnostic value in context with the revealing of the degree of functional viability of duplex kidney tissues.

The per cent quantity of connective tissue, as we think, is the most important index of structural changes in duplex urinary tracts. An authentic rising of the quantity of connective tissue of the kidney parenchyma connects with the intensification of the gravity of the pathological process, it sharply rises when functional possibilities of the kidney lower in group 3. The volume of connective tissue in the ureters in group 3 also have a difference, in their volumes, in group 1 and group 2.

Investigation of the general per cent quantity of cell elements in kidney tissues showed a correlation of group 3 with group 1 and group 2. The calculation of the general quantity of cells in the ureters revealed variations in the results in different groups without legible connections with the degree of pathological state.

Renal corpuscles, which were divided visually to large and small in size, when compared, showed resembling quantitative tendencies. Small renal

corpuscles in group 1 had an authentic bigger per cent than in group 2 and in group 2 a lot bigger than in group 3. The quantity of large renal corpuscles also lowered correspondingly to the gravity of the affect by the pathological process and had the minimum significance in group 3. Thus, a lowering of the quantity of renal corpuscles can be used as one of the indexes of the gravity of the affection by the pathological process but we think that this index can be objectively used only when using the age aspects, using the change of the correlation of renal corpuscles in dependence to the age of the child.

The quantity of base substance in the parenchyma of the kidney and ureter tissues progressively lowers from group 1 to group 3, and correlates with high authenticity in group 3. This can be used as an informative factor in revealing the functional inability of a duplex kidney or as an index of the gravity of it's affection.

The per cent quantity of necrosis raised with the rising of the gravity of tissue affection and differed authentically between groups 1, 2 and 3 in kidney and ureter tissues.

Edema of kidney tissues was expressed noticeably and authentically raised with the lowering of the functional ability of the kidney. At the same time correlation of edema indexes in ureter tissues was defaulted and because of this could not be used as an indices of the gravity of metabolic disturbance.

When comparing the quantity of hemorrhages between investigated groups correlation was not revealed.

## CONCLUSION

In order to solve the question of the method of operative treatment of the duplex kidney complexly can be used such morphologic indexes:

- a) a lowering of the blood vessel quantity in tissues of the duplex kidney;
- b) the simultaneous rising of the general quantity of connective tissues in the kidney and ureter tissues when there is a lowering of the quantity of base substance;

- в) a rising of the per cent quantity of dystrophic nuclei of renal tubule epithelium, the dystrophic nuclei of muscle cells and the dystrophic nuclei of the transitional epithelium of the ureter.

#### REFERENCES

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
2. Бобкова В.П. // Урология и нефрология. - 1985. - № 1 - С. 25 - 28.
3. Куш Н.А., Вечерко В.Н., Шнырев А.Н. // Урология и нефрология. - 1987. - № 2. - С. 3-6.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учеб. пособие для биол. вузов. - 4 -е изд., перераб. и доп. - М.: Высш. шк., 1990. - 351 с.
5. Плохинский Н.А. Биометрия. - М. Изд-во: МГУ, 1970. - 276 с.
6. Lee B.R., Partin A.W., Epstein J.I., et. al. // Journal of Urology. - 1992. - Vol. 148, № 5. - P.1482-1486.
7. Tan P.H., Chiang G.S., Tay A.H. // Annals of the Academy of Medicine, Singapore. - 1994. - Vol. 23. - P. 838 - 843.

### МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ В ПОДВОЄНИХ НИРКАХ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ПОРУШЕННЯ УРОДИНАМІКИ ТА БЕЗ НЬОГО

Таран Г.І.  
Дніпропетровська державна медична академія

---

#### РЕЗЮМЕ

Проведено морфометричне зіставлення структурних елементів подвоєної нирки та сечоводів у дітей з урахуванням важкості ураження патологічним процесом та методу лікування. Означені морфометричні об'єкти, що дають можливість прогнозувати метод оперативного лікування та його вихід залежно від якісних та кількісних змін структури подвоєної нирки. Підтверджено принципову різницю кількісних показників структурних елементів подвоєної нирки за відсутності порушення уродинаміки, при помірному порушенні відтоку сечі, а також при стійкій втраті функції внаслідок порушення уродинаміки тяжкого ступеня.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дитяча урологія, аномалія розвитку, подвоєна нирка, діагностика, лікування, гістологія, морфометрія

### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В УДВОЕННЫХ ПОЧКАХ У ДЕТЕЙ ПРИ НАРУШЕНИИ УРОДИНАМИКИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И БЕЗ НЕГО

Таран Г.И.  
Днепропетровская государственная медицинская академия

---

#### РЕЗЮМЕ

Проведено морфометрическое сопоставление структурных элементов удвоенной почки и мочеточника у детей с учетом тяжести поражения патологическим процессом и метода лечения. Определены морфометрические объекты, дающие возможность прогнозировать метод оперативного лечения и его исход в зависимости от качественных и количественных изменений структуры удвоенной почки. Подтверждено принципиальное отличие количественных показателей структурных элементов удвоенной почки в отсутствие нарушения уродинамики, при умеренном нарушении оттока мочи, а так же при стойкой потере функции вследствие нарушения уродинамики тяжелой степени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** детская урология, аномалия развития, удвоенная почка, диагностика, лечение, гистология, морфометрия



## THE ANALYSIS OF VIABILITY EVALUATION METHOD FOR MICROORGANISM CELLULAR FORMS AFTER CRYOPRESERVATION

Vysekantsev I.P.,<sup>1,2</sup> Kadnikova N.G.,<sup>1</sup> Martsenyuk V.F.<sup>1</sup>

Institute for Problems of Cryobiology & Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine,<sup>1</sup> Kharkov, Kharkov National V.N. Karazin University<sup>2</sup>

### SUMMARY

The review of existing evaluation methods of viability of microorganisms is presented. The feasibility to apply these methods for the estimation of viability of microorganisms after cryopreservation was analysed.

**KEY WORDS:** microorganism, cryopreservation, viability evaluation method

To develop immune biological preparations, methods of diagnostics of the infectious diseases, infections of alive microorganisms in the environment, conducting of epidemiological studies and providing the works of microbiological productions, the collections of different microorganisms [17] are used. Cryopreservation is one of the most reliable and widely applied ways of a long-term storage of microorganisms [4,13]. When creating the efficient regimens of microorganism cryopreservation it is necessary to imply the most distinct and adequate assessment methods for microorganism viability state after a low temperature effect. More frequently the cellular forms of microorganisms are used by researchers. These forms are by a cell structure divided into two groups: eucaryotes (algae, fungi, protozoa) and procaryotes (bacteria) [8,9,14].

The state of microorganisms is usually characterized by viability and survival. The term "viability" is an integral characteristics of living systems, including growth and ability to self-generation, anatomic integrity, coordinated structural and metabolic organization [5]. The "survival" or viability index is the ratio between cell viability and a total number of cells, that the sample under study comprises [5].

Now applied methods for the estimation of viability of microorganism cellular forms are divided into direct and indirect. Direct methods are based on the determination of cell reproductive cell capabilities, indirect ones - on registration of different manifestations of their vital activity.

Direct methods consist of micro- and macrocultural ones. Macrocultural methods are based either on accounting the population forming cells - classic method of the most probable number [25], or on the determination of colony-forming units -Koch's dish method [23]. Different modifications of these methods have also been developed.

The most probable number method consists in the fact, that some series of consecutive dilutions are prepared of the material under study.

Certain volume of each dilution is placed into vials with a liquid nutritive medium. After incubation the number of vials with a turbid medium with grown microbe cell populations and one with a transparent medium with no living cells are considered.

Then according to special tables [5], developed on the base of the methods of variational statistics, the probable number of viable cells in the sample under study is calculated. There are some modifications of this method, registering different manifestations of vital activity of growing and dividing cells. Among them the most well-known are as follows:

- Clark method [18], in the base of which the registration of releasing gases or changes in the color of growing medium due to indicator dyes, introduced into a nutritive broth as well as this method modification on microcases is laid;
- material inoculation from the series of dilutions into a synthetic medium containing radio-labelled <sup>14</sup>C substrates with following registration of the amount of <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> being formed during the decay of labelled <sup>14</sup>C-substrates by microbic cells [26].

Dish Koch's method differs the method of the most probable number by the fact that the material inoculation from the series of dilutions is accomplished to the surface of dense nutritive media with the account that colonies formed by single microbic cells were at a some distance from each other. After colonies calculation the number of colony-forming cells in 1 ml of studied sample are calculated. Modifications of the plate method are various microcultural methods. The matter of them is that the samples of microorganisms are introduced in microvolumes into the holes, special microchambers, on plates and different means, containing nutritive media with agar or gelatin. After not long-term culturing the microcolonies are calculated by means of microscope. To enhance the accuracy of the calculations of microcolonies indicators, responding to the products of vital activity of microbic cells,

luminescent dyes, fluorescent antibodies are added into nutritive media [7,16,19,21,22,30].

Cytophysiological methods can also be referred as direct ones. Their techniques are similar to microcultural analysis.

Different inhibitors blocking cell division, but not preventing their growth are introduced into nutritive media. Shape and size of dead cells in this case do not change. Alive cells as a rule transform into thread-like forms, that are fixed by means of light or electron microscope. The most common inhibitors used are urea, mitomycin C, nalidixic acid, penicillin, chlorbiocin, acryl amide (the latter - only for gram-negative bacteria) [12, 29,31].

Indirect methods can be conditionally divided into cytophysiological methods of metabolic activity registration and ones for the estimation of cellular permeability barrier state.

Since cellular division is possible only when some enzymic reactions go, the determination of several key reactions or metabolism products can serve as the criterion for viability estimation. The most common ways to estimate viability are the determination of the activity for process of synthesis of DNA, RNA, proteins on the inclusion of labelled precursors [1,4,5,6,13]; respiratory activity on oxygen consumption and CO<sub>2</sub> release; ATP content, NAD H<sub>2</sub>, NADPh H<sub>2</sub>, pyruvic and lactic acids [4,5,13,14].

Electrochemical methods for defining different metabolites [5] in growth medium, determination of the ability of microbic cells, having an active electron-transport system, to recover dyes [15,20], some biophysical and physico-chemical methods - gas-liquid chromatography, electrical impedance, chemiluminescent method, changes in electrical conductivity or electrical orientated effect can be also referred to cytophysiological ones [5,14].

Differential staining of alive and dead cells by vital dyes [32] luminescent microscopic, colorimetric, photometrical method [16] registration of the releasing of labelled and other macromolecules out of a cell [5] are considered as the method for the controlling of the viability on the state of cellular permeability barrier.

The selection of corresponding method to estimate viability is defined by peculiarities of microorganism and the effect. In the process of cryopreservation microorganisms as well as other biological objects are subjected to the effect of some physical and chemical factors [1,2,6,13,15]. There are 4 effects of the factors on microbic cells. The first one is death of cells at freeze-thawing stages. The second one - the cells keep the ability to normal reproduction after reparation of non-lethal impairments. The third one is the cells keep the ability to a limited number of divisions. The fourth - the cells lose

the ability of growing and dividing, but within some period of time metabolic processes proceed in them.

In this connection there is the only practical and theoretical interest in respect of accumulated experience on the evaluation of viability for various cellular forms of microorganisms after cryopreservation.

The analysis of literature data devoted to the problems of microorganism cryopreservation shows that the most common direct method for estimation of viability is the method of calculating the colony-forming units [4,13]. Using this method only the cells, kept the ability to reproduce, are considered, i.e. completely referred as viable ones. The method is convenient when working with the majority of monocellular forms of microorganisms. It adequately records the change in the number of viable cells after freezing on various regimens.

However when cryopreserving streptococci it has been established that microcolonies form not separate cocci, but chains when freezing was conducted with the rates resulted in significant damages of streptococci, the rupture of chains occurred. As a result the number of macrocolonies increased that led to exceeding viability indices [15].

The question about application of direct methods of viability evaluation has remained unsolved when one cryopreserves actinomycetes and cyanobacteria. Actinomycetes on their structure are similar to fungi. They have substrate and air mycelium, reproduce by means of spores and partially fragments of substrate mycelium [8,9,14]. When evaluating viability of cryopreserved actinomycetes, colony-forming units (CFU) were used [1]. For spore forms this way is objective one.

When freezing vegetative forms the fragmentation of substrate mycelium is inevitable and CFU counting from our point of view shows the number of mycelium fragments that kept viability, but not initial integrity of mycelium. The authors of the research added to the estimation of viability on counting CFU by indirect method - study of culture capability of streptomycetes to produce antibiotics.

More complicated evaluation of viability is one for cyanobacteria. Both monocellular types and thread-like multicellular microorganisms, morphological unit of those is trichome, consisting of vegetative cells, heterocystes and spores comprise this class [14]. Since cyanobacteria are grown only in liquid media a direct method for estimation of their viability occurred to be impossible. Complex evaluation of viability was performed by two indirect methods: on the rate of biomass accumulation and on differences in chemiluminescence of "alive" and "dead" cells

[6].

Besides already mentioned auxiliary methods other indirect ones were used. The analysis of publications devoted to this question shows that more objective are the methods of estimation of the state of cellular permeability barrier. In particular non-phelometric recording of bacteria plasmolysis in 2 M NaCl solution [2], penetration of large molecules of luminescent dyes into damage cells with following registration of luminescent cells [10], registration of the change of electroconductivity of condensed cellular suspension due to the releasing of electrolytes [11] out of cells, determination of the change in electrical orientational effect of damaged cells [3] etc. were used. The disadvantage of these methods is first of all the necessity of preliminary building-up of calibration curves for each of the regimens of freeze-thawing using direct methods of viability investigation. Secondly, the conditions of growing (content of growth culture, culturing temperature, aeration, culture age) and content of cryoprotective medium can considerably affect the state of barrier functions of cellular membranes.

Cytophysiological methods of registration of metabolic activity from our point of view are less appropriate for the estimation of microorganism viability after cryopreservation.

These indices testify to the state of these or those cell systems after warming up to the time of cell division. Thus the study of the synthesis processes of nucleic acids, protein in *E. coli* bacteria, yeasts *S. cerevisiae* and in cyanobacteria demonstrated that in the first minutes after thawing the number of included into cell RNA and proteins labelled precursors reduced lower than the control indices. Then the activity of the synthesis of RNA and proteins increased and significantly exceeded an initial level [4,13]. Such deviations in the activity of biosynthetic processes are explained by the presence of non-lethal damages of cellular structures and activation of regenerative processes.

Additional contribution to the total increase in the number of included precursors can be presented by the cells kept the ability to a limited number of divisions or cells that lost the capability to divide.

Indices of respiratory activity of cells and other processes of bioenergetics after cryopreservation as a rule are reduced in comparison with initial ones and do not coincide with the parameters of viability [13]. They in greater extent characterize the state of plasmatic membrane permeability and structures providing bioenergetical processes, than the ability to proliferate.

Then according to special tables [5], developed on the base of the methods of variational statistics, the probable number of viable cells in the sample under study is calculated. There are some modifications of this method, registering different manifestations of vital activity of growing and dividing cells. Among them the most well-known are as follows:

- Clark method [18], in the base of which the registration of releasing gases or changes in the colour of growing medium due to indicator dyes, introduced into a nutritive broth as well as this method modification on microplates is laid;
- material inoculation from the series of dilutions into a synthetic medium containing radio-labelled  $^{14}\text{C}$  substrates with following registration of the amount of  $^{14}\text{CO}_2$  being formed during the decay of labelled  $^{14}\text{C}$ -substrates by microbic cells [26].

Summarizing the presented data one can conclude as follows. The most distinct methods for estimation of viability for microorganism cellular forms are direct ones, determining reproductive properties. At the second place on the degree of objectiveness are indirect ones, estimating the state of the barrier of cellular permeability. Cytophysiological methods of registration of metabolic activity have an auxiliary value. They are expedient to be used in combination of several methods, when correlative dependencies with preliminary results of viability estimation by direct methods were defined.

## REFERENCES

1. Ананина А.Е. Влияние криоконсервирования на стрептомицеты-продуценты антибиотиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1991. – 16 с.
2. Говорунов И.П. Нефелометрический и флуорометрический анализ барьерных свойств мембран *E. coli* после низкотемпературных воздействий: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Оболенск, ВНИИ прикладной микробиологии, 1985. – 18 с.
3. Иванов А.Ю., Фомченков В.М., Мирошников А.И.// Авторское свидетельство ССС № 1388425. – Бюл. №14, 1988.
4. Кробиология и биотехнология/ Под ред. А.А. Цуцаевой. – Киев: Наук. думка, 1987. – 216 с.
5. Луста К.А., Фахте Б.А. Методы определения жизнеспособности микроорганизмов. - Пушино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1990. – 186 с.
6. Марценюк В.Ф. Криоконсервирование цианобактерий: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1992. – 18 с.
7. Миллер Дж. Эксперименты в молекулярной генетике. – М: Мир, 1976. – 436 с.

8. Определитель бактерий Бердиси. В 2-х томах. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. И др. – М: Мир, 1997. - Т. 1. - 432 с.
9. Определитель бактерий Бердиси. В 2-х томах. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. И др. – М: Мир, 1997. - Т. 2. - 368 с.
10. Рапопорт А.И., Мейзель М.Н.// Микробиология, 1985. - Т. 54, № 1. – с. 66-72.
11. Скардис И.В., Райнулис Е.П., Карлсон И.М. и др./ Авторское свидетельство СССР, № 1384615. – Бюл. №12, 1988.
12. Starostina N.G., Lusta K.A., Fikhte B.A. // Appl. Biochem. And Microbiol., 1982. – Vol.18, №2. – p. 225-230.
13. Холодовой стресс и биологические системы / Под ред. А.А. Цуцаевой. – К.: Наук. думка, 1991. – 176 с.
14. Шлегель Г. // Общая микробиология. – М: Мир, 1987. – 567 с.
15. Шурда Г.Г. Крiоконсервирование молочнокислых стрептококков: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1983. – 22 с.
16. Фикте Б.А. Культуральные методы. В кн.: Микробиологическая рефрактометрия. – М.: Медицина, 1967. – 436 с.
17. Ashwood-Smith M.J. Low temperature preservation in medicine and biology. – London: Pitman Press, 1980. – P. 219-252.
18. Clark .A.// Can. J. Microbiol., 1969. – Vol. 15, №7. – P. 771-780.
19. Chadwick P. Abbot L.// Can.J.Microbiol., 1964. – Vol. 10, №6. – P. 853-859.
20. Jacob H.E. Methods in Microbiology. – London. – NY.: Acad. Press, 1970. – Vol. 2. – P. 91-123.
21. Kennedy E.R., Woodhour A.F.// J. Bacteriol., 1956. – Vol. 72. – P. 447-450.
22. Kenner B.A., Rockwood S.W., Kabler P.W.// Appl. Microbiol., 1957. – Vol. 5, №5. – P. 305-307.
23. Koch A.L. Kultur der Microorganismen. – Teubner, Leipzig, 1881. – P. 415-420.
24. Lapage S.P.// Handb. Microbiol. Vol./ - Cleveland, Ohio. – 1973. – P. 713-724.
25. Lister Y.// Trans. Path. Soc., London, 1978. – P. 425-432.
26. Lenmicke L.G., Williams R.T., Crawford R.L.// Appl. Environ. Microbiol., 1979. – Vol. 38, №4. – P. 644-649.
27. Maul A., Block Y.C.// Appl. Environ. Microbiol., 1983. – Vol. 46, №5. – P. 1032-1037.
28. Mimura T., Romano .C.// Appl. Environ. Microbiol., 1986. – Vol. 50, №32. – P. 229-237.
29. Stannard C.J., Wood J.M.// J. Appl. Bacteriol., 1983. – Vol. 55. – P. 429-436.
30. Valentine R.C., Bradfield J.R.C.// J. Gen. Microbiol., 1954. – Vol. 11. – P. 349-357.
31. Sharpe A.N., Kiloby D.C.// J. Appl. Bacteriol., 1971. – Vol. 34, №2. – P. 435-440.
32. Wade H.E., Morgan D.M.// Nature, 1954. – Vol. 174, №13. – P. 920-921.

## АНАЛІЗ МЕТОДІВ ОЦІНКИ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИННИХ ФОРМ МІКРОБІВ ПІСЛЯ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ

Висеканцев І.П.,<sup>1,2</sup> Каднікова Н.Г.,<sup>1</sup> Марценюк В.П.<sup>1</sup>

Інститут проблем крiобіології і крiомедицини НАН України<sup>1</sup>, Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

Представлено огляд існуючих методів оцінки життєздатності різних клітинних форм мікробів та проаналізовано їх придатність для оцінки збереження мікроорганізмів після крiоконсервування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мікроорганізм, крiоконсервування, методи оцінки життєздатності

## АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ФОРМ МИКРОБОВ ПОСЛЕ КРИО-КОНСЕРВИРОВАНИЯ

Высеканцев И.П.,<sup>1,2</sup> Кадникова Н.Г.,<sup>1</sup> Марценюк В.Ф.<sup>1</sup>

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины<sup>1</sup>, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

Представлен обзор существующих методов оценки жизнедеятельности разных клеточных форм микробов и проанализирована их пригодность для оценки сохранения микроорганизмов после крiоконсервирования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроорганизм, крiоконсервирование, методы оценки жизнедеятельности



# ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАЗОБИЛИАРНОГО ДРЕНАЖА

Захарченко Ю.Б.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Проанализированы результаты лечения 34 больных острым гнойным холангитом, мужчин 9 (26,4%), женщин 25 (73,6%), в возрасте от 43 до 87 лет. При поступлении общее состояние пациентов было средней тяжести - тяжелое. Нарушение проходимости желчных протоков на уровне гепатохоледоха было обусловлено крупными конкрементами не поддающимися эндоскопической холедохолитотракции у 18 (52,9%) пациентов, стриктурами желчных протоков у 8 (24,6%), сочетанием холедохолитиаза со стриктурами у 5 (14,7%), сочетанием холедохолитиаза с парапапиллярным дивертикулом у 3 (8,8%). Диагностическая программа состояла из клинико-лабораторного обследования, ультразвукового сканирования, эндоскопического исследования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, эндоскопической ретроградной холангиографии, холедохонометрии, бактериологического исследования желчи. Лечебная программа включала стандартную инфузионную терапию острого холангита и механической желтухи, неотложную эндоскопическую папиллосфинктеротомию с последующим назобилиарным дренированием, этапное интрахолангеальное введение комплексного антибактериального лекарственного препарата Левосин. В результате проведенного лечения купированы явления острого обтурационного гнойного холангита у всех больных на протяжении от 4 до 9 суток от начала лечения, что определено клиническим течением и верифицировано данными лабораторных методов исследования. Это позволило выполнить радикальные хирургические вмешательства на желчных протоках с наименьшим возможным риском для больного. Летальных исходов не было.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** холангит, механическая желтуха, назобилиарное дренирование

## ВВЕДЕНИЕ

Острый холангит встречается в большинстве случаев осложненного течения желчекаменной болезни [1, 4, 7]. Крайняя сложность лечения этой патологии определяется невозможностью выполнения радикального удаления очага воспаления, а также огромной площадью поражения, равной нескольким квадратным метрам [1, 4, 6]. Современные взгляды на лечение острого холангита предусматривают сочетание непосредственного воздействия на очаг воспаления и общих терапевтических мероприятий, что соответствует общепринятым канонам лечения гнойных очагов в организме [2, 5, 7]. Такой двойной подход к лечению острого холангита стал возможен благодаря развитию эндоскопической хирургии, обеспечившей малоинвазивность доступов к желчному дереву [3, 6, 7].

Целью настоящего исследования является выработка методики местного лечения острого холангита с учетом двухфазности течения воспалительного процесса. Поставлена задача изучить эффективность эндохолангеального медикаментозного воздействия при лечении острого холангита.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включает результаты лечения 34 пациентов с острым гнойным холангитом, мужчин 9 (26,4%), женщин 25 (73,6%), в возрасте от 43 до 78 лет. При поступлении общее состояние 21 (61,8%) пациента было средней тяжести, 13 (38,2%) - тяжелое. Нарушение проходимости желчных протоков на уровне гепатохоледоха было обусловлено крупными конкрементами не поддающимися эндоскопической холедохолитотракции у 18 (52,9%) пациентов, стриктурами желчных протоков у 8 (24,6%), сочетанием холедохолитиаза со стриктурами у 5 (14,7%), сочетанием холедохолитиаза с парапапиллярным дивертикулом у 3 (8,8%). Диагностическая программа состояла из клинико-лаборного обследования, ультразвукового сканирования, эндоскопического исследования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, эндоскопической ретроградной холангиографии, холедохонометрии, бактериологического исследования желчи. Лечебная программа включала стандартную инфузионную терапию острого холангита и механической желтухи, неотложную эндоскопическую папиллосфинкте-

ротомию с последующим назобилиарным дренированием, этапное интрахолангеальное введение лекарственных препаратов.

Папиллосфинктеротомия, промывание желчного дерева и назобилиарное дренирование выполнялось с использованием дуоденоскопа JF 20 (Olympus, Japan) со стандартными катетерами, папиллотомии, проводниками, корзинкой Dormia. Для интрахолангеального введения использовали многокомпонентный препарат Левосин растворенный в дистиллированной воде для инъекций в соотношении 1:1 при температуре 38 градусов С. Введение препарата проводилось три раза в день капельно в объеме 60 мл. Лечение продолжалось до прекращения выделения из дренажей с желчью фибриновой взвеси и получения при бактериологическом исследовании микробной обсемененности желчи ниже критического уровня.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного объективного обследования установлено наличие: боли в правом подреберье у 31 (91,2%) пациента, желтухи у 23 (67,6%), гипертермии у 21 (61,8%), ознобов у 19 (55,9%), заторможенности у 13 (38,2%), артериальной гипотензии у 5 (14,7%).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости установлены признаки желчной гипертензии у всех больных по расширению гепатохоледоха от 11 до 27 мм и внутрипеченочных желчных протоков. Причина нарушения пассажа желчи установлена у 14 (41,2%) больных: холедохолитиаз у 8 (57,4%), увеличение головки поджелудочной железы, как причина сужения холедоха у 4 (28,5%), стриктура гепатохоледоха у 2 (14,1%). Уровень расположения препятствия желчечоку установлен во всех случаях: зона фатерова соска у 23 (67,6%), интрапанкреатический отдел у 7 (20,6%), супрадуоденальный отдел у 4 (11,8%).

При фиброгастродуоденоскопическом исследовании установлено наличие патологических изменений зоны фатерова соска у всех больных, в том числе: гиперпластические изменения с воспалительным компонентом у 31 (91,2%), вклиненный конкремент у 4 (11,8%), парапапиллярный дивертикул у 3 (8,8%), воспалительные изменения фатерова соска на фоне рубцового стеноза его устья у 1 (2,9%). Патологические выделения из устья фатерова соска имели место у 24 (70,6%) больных: выделение желчи со сладжем и фибрином у 15 (62,5%), выделение гноя у 9 (37,5%).

В результате эндоскопической ретроградной холангиографии установлена причина

нарушения пассажа желчи и уровень её расположения во всех случаях: крупные конкременты гепатохоледоха у 18 (52,9%) пациентов, стриктуры желчных протоков у 8 (24,6%), сочетание холедохолитиаза со стриктурами у 5 (14,7%), сочетание холедохолитиаза с парапапиллярным дивертикулом у 3 (8,8%).

При бактериологическом исследовании желчи получен рост: кишечной палочки в 12 (35,3%) случаях, неспорообразующих анаэробов в 11 (32,4%), протей в 5 (14,7%), клебсиеллы в 5 (14,7%), энтерококка в 3 (8,8%), палочки сине-зеленого гноя в 2 (5,9%), ассоциации микроорганизмов получены в 19 (55,9%).

При холедохоманометрии выявлено наличие желчной гипертензии в пределах от 190 до 310 мм водного столба.

В результате проведенного лечения купированы явления острого обтурационного гнойного холангита у всех больных на протяжении от 4 до 9 суток от начала лечения, что подтверждено исчезновением имеющейся клинической картины острого холангита и положительной динамикой данных лабораторных методов исследования, со снижением уровня бактериальной обсемененности желчи ниже критического значения. Это позволило выполнить радикальные хирургические вмешательства на желчных протоках с наименьшим возможным риском для больного. Летальных исходов не было.

Острый гнойный холангит представляет собой сложный воспалительный процесс, что определяется морфологическими особенностями желчного дерева, а также специфичностью развития в них воспалительных изменений [1, 3, 4, 7]. Принимая во внимание общность течения воспалительного процесса в различных органах и тканях [5], лечебная программа острого холангита строилась нами с учетом фазности его течения. В настоящее время интрахолангеальный метод лечения острого холангита является неотъемлемым элементом лечебной программы [3, 6, 7]. При выборе интрахолангеального метода лечения в первую очередь учитывали в какой фазе находится воспалительный процесс в стенке протока с последующим изменением характера воздействия соответственно темпу течения фаз воспаления.

Исходя из представленной концепции, в гнойно-некротической фазе острого холангита мы проводили интрахолангеальное лечение используя многокомпонентный комбинированный препарат Левосин, отвечающий требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам для лечения ран в первой фазе течения раневого процесса и обладающего

гидрофильними і антибактеріальними своїми властивостями.

Препарат легко змішується з водою і містить гнійну порожнину. При температурі вище 36<sup>0</sup>С набуває консистенцію легкої гелеобразної маси, що дозволяє вводити його по тонких дренажах в гнійний вогнище. Левоміцетин, що міститься в препараті, має високу антибактеріальну активність практично проти всіх аеробних збудників гнійної хірургічної інфекції. Через гідрофільну основу, Левосин надає подавляючу дію на ріст анаеробів. Результати експериментального вивчення мазі Левосин показали, що препарат надає на гнійну рану виражене лікувальне діє, що проявляється в ліквідації перифокальної запальної реакції і очищенні рани від гнійно-некротических мас в термін 2-3 діб з початку лікування [5].

Враховуючи значущі зміни стінок жовчних протоків і перихолангеальних

просторів, підтверджується гістологічними дослідженнями, гострий холангіт слід розглядати як загострення тривало існуючого хронічного запального процесу [4]. При заживленні дефектів слизової оболонки, особливе значення мають процеси епітелізації, так як відновлення слизової оболонки забезпечує подальше повноцінне функціонування ураженої ділянки, запобігає розвитку рубцової стриктури, що особливо важливо в умовах продовжується хронічного запалення. Цей факт визначає необхідність впливу на слизову жовчних протоків, стимулюючої епітелізацію, після купірування гнійно-некротическої фази перебігу процесу.

Таким чином, при інтрахолангеальному лікуванні гострого гнійно-некротического холангіта слід враховувати фазність перебігу запального процесу в стінці протоків, з метою адекватного застосування лікувальних препаратів.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арикіянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. Анаеробна інфекція в хірургії печінки і жовчних шляхів. - К.: Наукова думка, 1991. - 112 с.
2. Брискин Б.С., Иванов А.Э., Эктов П.В. и др. // Анналы хірургічної гепатології. МАИК. - М.: Наука. - 1998. - Т.3, № 2. - С. 71-78.
3. Гальперин Э.И. // Хірургія. - 1988. № 8. - С. 21-29.
4. Даценко Б.М. Теорія і практика місцевого лікування гнійних ран. - К.: Здоров'я. - 1995.- 384 с.
5. Каргаполов Ю.А., Сысолятин А.А., Кулеша В.Ф. и др. // Хірургія. - 1991. - № 11.- С. 9-13.
6. Ничитайло М.Е., Тудоров І.М., Скумс А.В. и др. // Проблеми клінічної хірургії. Збірник наукових робіт, присвячений 25-річчю Інституту клінічної та експериментальної хірургії АМН України.-К.:Клінічна хірургія. - 1997. - С.128-135.
7. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., и др. Хірургія печінки і жовчовиводячих шляхів.- К.:Здоров'я, 1993.- 508 с.

## ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ХОЛАНГІТУ З ВИКОРИСТАННЯМ НАЗОБІЛІАРНОГО ДРЕНАЖУ

Захарченко Ю.Б.

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

## РЕФЕРАТ

Проаналізовані результати лікування 34 хворих на гострий гнійний холангіт, чоловіків 9 (26,4%), жінок 25 (73,6%), у віці від 43 до 87 років. Під час надходження до стаціонару загальний стан пацієнтів був середньої тяжкості - важкий. Порушення прохідності жовчних протоків на рівні гепатікохоледоу було зумовлене великими конкрементами, що піддавались ендоскопічній холедохолітотракції у 18 (52,9%) пацієнтів, стриктурами жовчних протоків у 8 (24,6%), поєднанням холедохолітазу зі стриктурами у 5 (14,7%), поєднанням холедохолітазу з парапапілярним дивертикулом у 3 (8,8%). Діагностична програма складалась з клінічно-лабораторних досліджень, ультразвукового сканування, ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, ендоскопічної ретроградної холангіографії та холедохоманометрії, бактеріологічного дослідження жовчі. Лікувальна програма поєднувала в собі стандартну інфузійну терапію гострого гнійного холангіту та

механічної жовтяниці, невідкладну ендоскопічну папілосфінктеротомію з подальшим назобіліарним дрениванням, етапне інтрахолангеальне введення комплексного антибактеріального препарату Левосин. В результаті проведеного лікування зникли клінічні прояви гострого гнійного холангіту у всіх хворих на протязі від 4 до 9 діб від початку лікування, що верифіковано даними лабораторних методів дослідження. Це дало змогу виконати радикальне хірургічне втручання на жовчних протоках з найменшим можливим ризиком для хворого. Летальних випадків не було.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** холангіт, механічна жовтяниця, назобіліарне дренивання.

## TREATMENT OF ACUTE PURULENT CHOLANGITIS WITH NASOBILIAR DRAINAGE

Zakharchenko Yu.B.

Kharkov National V.N. Karazin University

---

### SUMMARY

The results of treatment the 34 patients with the acute purulent cholangitis was analysed. There were 9 men (26,4%) and 25 women (73,6%) in the age for 43 to 87. On the entrance those patients to the clinic their general condition were heavy, but some of them had middle weight condition. The possibility violation of the gall-ducts on the level of common bile duct were conditioned with: the big stones have 18 patients (52,9%), which defied to endoscopic choledocholithotraction; strictures of the ducts have 8 patients (24,7%); combination of choledocholithiasis with the strictures have 5 patients (14,7%); combination of the choledocholithiasis with parapapillar diverticulum have 3 patients (8,8%). The diagnostic program conclude of the clinical and laboratories methods investigations, ultrasound scanning, endofibroscopic investigation the top part of the gastro-intestinal tract, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, cholangiomanometry, bacteriological check up of the bile. The treatment program included: the standard infussional therapy of acute cholangitis and the obstructive jaundice; the endoscopic sphincterotomy with following nasobiliar drainage; the landmark endocholangial leading the complex antibacterial medicine Levosin. As the results of the treatment all patients with acute obstructive purulent cholangitis in all cases were mixed in the period of 4-9 days after the treatment starting, with were definite by the clinical flowing and verified by the dates of laboratorial check up methods. All of these allowed to fulfil the radical surgical intervention on the common bile duct with the least risk for the patient. There was no lethal outcome.

**KEY WORDS:** cholangitis, obstructive jaundice, nasobiliar drainage

# УСТОЙЧИВОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ В ПЯТИМИНУТНЫХ ИНТЕРВАЛАХ ИЗМЕРЕНИЙ

Мартимьянова Л.А., Макиенко Н.В.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Изучена устойчивость пространственно-временных и спектральных характеристик variability сердечного ритма (BCP) у 15 больных с мерцательной аритмией (МА) в возрасте  $61 \pm 8.7$  лет. BCP изучалась с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000" с записью в 30 мин и выделением шести 5-ти минутных интервалов. Оценивались пространственно-временные: mRR, sdRR, pNN50, HRVTi и спектральные характеристики variability сердечного ритма: TP, VLF, LF и HF. О временной устойчивости показателей BCP судили по величине коэффициента вариации (C). Выделено три класса устойчивости показателей BCP: 1 класс - высокая степень устойчивости (C до 0,1), 2 класс - средняя степень устойчивости (C = 0,1-0,2), 3 класс - низкая степень устойчивости (C более 0,3). К классу 1 отнесены: mRR, sdRR, pNN50, классу 2 - HRVTi, TP, VLF, HF и 3 классу - LF. В целом результаты показали, что МА характеризуется высокой временной ригидностью. Пространственно-временные характеристики BCP имеют более и спектральные - менее высокую степень устойчивости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма, мерцательная аритмия, устойчивость

## ВВЕДЕНИЕ

Последнее время в исследовании мерцательной аритмии все чаще стали прибегать к использованию BCP. Это обусловлено двумя причинами. С одной стороны, установлено, что при МА вегетативная регуляция сердечной биомеханики полностью не утрачивается [1,3]. С другой, оказалось, что BCP даже вне ее отношения к системам регуляции является мощным предиктором фатальных осложнений МА [5].

В решении задач практического использования технологии BCP к исследованию МА первостепенное значение приобретает устойчивость пространственно-временных и спектральных характеристик BCP. Технология может быть использована только в случаях достаточной устойчивости параметров.

Целью настоящей работы явилось определение устойчивости пространственно-временных и спектральных характеристик BCP у больных МА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ЦКБ № 5 (г. Харьков) обследовано 15 больных с МА в возрасте  $61 \pm 8.7$  лет. Давность МА от полугода до 33 лет. У 11 больных - постоянная и у 4 - транзиторная МА. У 7 обследованных причиной МА была ИБС и у 8 - ее сочетание с артериальной гипертензией. У всех обследованных имели место клинические признаки сердечной недостаточности II-III ФК (New-York Heart Association - NYHA, 1964) [2].

BCP изучалась с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000" в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [4,11] на 5-ти минутных интервалах ЭКГ в исходной позиции - лежа с записью в 30 мин и выделением шести 5-ти минутных интервалов. По каждому из больных в каждом из выделенных пространственно-временных интервалов оценивались пространственно-временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма: mRR(мс) - средняя продолжительность сердечного цикла, sdRR (мс), - его стандартное отклонение, pNN50 (%) - процентное значение различий в интервалах из последовательности длин сердечных циклов больше 50 мс, HRVTi (безразм.) - треугольный индекс, TP (мс<sup>2</sup>) - абсолютное значение общей мощности сердечного спектра, а также VLF, LF и HF (мс<sup>2</sup>) - абсолютные значения мощности зоны очень низких, низких и высоких частот. Пространственно-временные и спектральные характеристики по каждому больному, полученные для 6 пятиминутных разложений R-R интервалов, после занесения в базу Microsoft Excel обрабатывались статистическими методами. Определялось среднее значение (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) и коэффициент вариации (C) по каждой из характеристик. Считаю важным обратить еще раз внимание, что эти статистические параметры отвечают изменениям полученных для пятиминутных интервалов значений изученных характеристик.

Дополнительно для всей совокупности больных статистические параметры ВСР оценивались после их нормирования по каждому больному на наибольшее из измеренных значений. О временной устойчивости показателей ВСР судили по величине коэффициента вариации. Каждый из параметров ВСР в зависимости от значений коэффициента вариации относили к одному из трех классов: 1 класс - высокая степень устойчивости (С до 0,1), 2 класс – средняя степень устойчивости

(С = 0,1-0,2), 3 класс - низкая степень устойчивости (С более 0,3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты показали, что при МА пространственно-временные характеристики ВСР имеют более и спектральные – менее высокую степень устойчивости (табл. 1-3). Степень устойчивости значений всей совокупности характеристик у больных постоянной и транзиторной формами МА одинакова.

Таблица 1

Пространственно-временные характеристики variability сердечного ритма у больных мерцательной аритмией

Пациенты	Пространственно-временные характеристики												
	MRR, мс			SdRR, мс			PNN50, %			HRVTi, безразм.			
	Показатели												
	М	σ	С	М	σ	С	М	σ	С	М	σ	С	
Постоянная МА	1	417	5.9	0.01	66	4.1	0.06	52	3.7	0.07	9	0.6	0.07
	2	879	15.9	0.02	166	7.8	0.05	81	1.8	0.02	23	1.6	0.07
	3	810	41.5	0.05	182	15.6	0.09	83	2.9	0.03	24	3.3	0.14
	4	564	11.3	0.02	120	6.9	0.06	77	1.6	0.02	20	2.0	0.1
	5	577	11.1	0.02	89	6.2	0.07	69	2.6	0.04	15	1.3	0.09
	6	939	19.7	0.02	206	20.1	0.1	85	1.8	0.02	27	2.7	0.1
	7	602	22.0	0.04	139	4.9	0.04	79	3.0	0.04	21	3.5	0.17
	8	821	23.7	0.03	187	8.7	0.05	83	2.0	0.02	29	3.4	0.12
	9	910	45.3	0.05	216	16.6	0.08	85	1.2	0.01	26	5.8	0.22
	10	501	7.9	0.02	120	5.6	0.05	63	1.9	0.03	13	1.6	0.12
11	1103	17.6	0.02	182	7.8	0.43	86	1.0	0.01	38	4.6	0.12	
Транзиторная МА	12	899	10.6	0.01	172	13.2	0.08	84	1.2	0.01	23	4.3	0.19
	13	697	11.7	0.02	192	7.1	0.04	78	2.4	0.03	23	2.1	0.09
	14	941	20.5	0.02	193	12.7	0.07	84	1.9	0.02	22	2.7	0.12
	15	861	19.0	0.02	170	8.4	0.05	81	2.5	0.03	22	4.5	0.2

Таблица 2

Абсолютная мощность и мощность спектральных доменов variability сердечного ритма у больных мерцательной аритмией

Пациенты	Спектральные домены												
	TP, мс <sup>2</sup>			VLF, мс <sup>2</sup>			LF, мс <sup>2</sup>			HF, мс <sup>2</sup>			
	Показатели												
	М	σ	С	М	σ	С	М	σ	С	М	σ	С	
Постоянная МА	1	2649	353	0.13	385	69	0.17	495	108	0.22	1205	146	0.12
	2	28504	3705	0.13	3420	997	0.29	7865	1784	0.23	14457	2162	0.15
	3	32306	6827	0.21	5193	1022	0.20	8142	3042	0.37	15428	2829	0.18
	4	10891	1985	0.18	2049	351	0.17	2501	730	0.29	4581	1008	0.22
	5	5396	900	0.17	745	154	0.21	1033	287	0.28	2656	338	0.13
	6	45951	10594	0.23	7099	1311	0.18	11403	3537	0.31	23218	5392	0.23
	7	16564	1922	0.12	2375	137	0.06	4278	875	0.20	7182	814	0.11
	8	36074	4158	0.12	5813	1468	0.25	9148	1911	0.21	16979	1584	0.09
	9	51625	9574	0.19	8775	1896	0.22	15060	3724	0.25	23792	4425	0.19
	10	13488	1614	0.12	2261	443	0.20	3496	700	0.20	6036	900	0.15
	11	47596	5341	0.11	7294	1527	0.23	11551	1943	0.17	25063	2066	0.08

Транзиторная	12	28913	4827	0.17	3539	821	0.18	7412	2358	0.32	14459	2298	0.16
	13	41160	4589	0.11	7977	1413	0.31	9869	2011	0.20	18679	2594	0.14
	14	37678	7478	0.2	4489	1393	0.23	10527	2939	0.28	18679	3233	0.17
	15	31195	4214	0.14	4090	973	0.05	8938	1925	0.22	15214	1831	0.12

Таблица 3

Нормированные на максимальные значения характеристик  
вариабельности сердечного ритма при мерцательной аритмии

Позиции	Показатели, безразм.	Параметры								
		MR R	sdR R	PNN50 %	HRVTi	TP	VLF	LF	HF	
Базальная	M	0.97	0.93	0.97	0.87	0.82	0.81	0.75	0.82	
	$\sigma$	0.03	0.06	0.03	0.11	0.13	0.16	0.18	0.13	
	C	0.03	0.06	0.03	0.11	0.16	0.20	0.24	0.16	

Среднее значение продолжительности средних на 5-ти минутных интервалах длин сердечного цикла от пациента к пациенту в оложении лежа колебалось в широких пределах, от 417 мс до 1103 мс, что соответствовало диапазону частот сердечных сокращений (ЧСС) от брадиаритмической (54 уд. в мин.) до тахиаритмической (144 уд. в мин.) формы МА. Тем не менее, по каждому из больных абсолютно, коэффициент вариации этих длин находился в очень узком диапазоне значений (от 0,01 до 0,05). Это позволяет вариабельность средних по 5-ти минутным интервалам длин сердечного цикла и их эквивалент – ЧСС отнести к группе характеристик ВСП с высокой степенью устойчивости. Несмотря на то, что вариабельность длин R-R интервалов при МА в других исследованиях специально не изучалась, дополнительная обработка результатов, содержащихся в публикациях [9,10], дает такие же результаты. Очень низкая вариация длин R-R интервалов при МА – свидетельство временной ригидности или, другими словами, стабильности МА.

Что касается стандартного отклонения, его величина тесно связана с длиной R-R интервалов и ЧСС. Чем меньше длина R-R интервалов и больше ЧСС, тем меньше стандартное отклонение. В тоже время, как и вариабельность средних на 5-ти минутных интервалах длин R-R интервалов, вариабельность их стандартного отклонения характеризовалась достаточно высокой устойчивостью и колебалась в пределах от 0,04 до 0.10. Степень устойчивости этого показателя, тем

не менее, в среднем в два раза меньше предыдущего.

Индексы pNN50 и HRVTi связаны со средней на 5-ти минутных интервалах длиной сердечного цикла и обе с ее увеличением возрастают. Скорость роста первого показателя меньше и второго – больше. pNN50 по совокупности изученных больных изменяется от 52 до 85 и HRVTi - от 9 до 38. Степень устойчивости первого показателя по коэффициенту вариации (0,03 против 0,11) в 4 раза больше второго.

В отличие от пространственно-временных характеристик общая мощность спектра коррелировала в значительно меньшей степени со средней на 5-ти минутных интервалах длиной сердечного цикла, хотя в целом связь между показателями была положительной. Что касается мощностей спектральных доменов, независимо от величины общей мощности спектра, каждая между разными пациентами могла различаться на порядок и более, их долевой вклад в нее для всех их был примерно одинаковым (рис.1). В среднем около 56% мощности спектра приходилось на высокочастотный, 29% - низкочастотный и 15% - очень низкочастотный домены. Степень устойчивости общей мощности спектра и мощности ее высокочастотного диапазона по всей изученной группе больных в среднем оказалась одинакова. Коэффициент вариации в обоих случаях был равен 0,16, что касается двух других доменов, величина каждой вариации здесь оказалась выше (0,24 для низкочастотного и 0,20 для очень низкочастотного доменов).

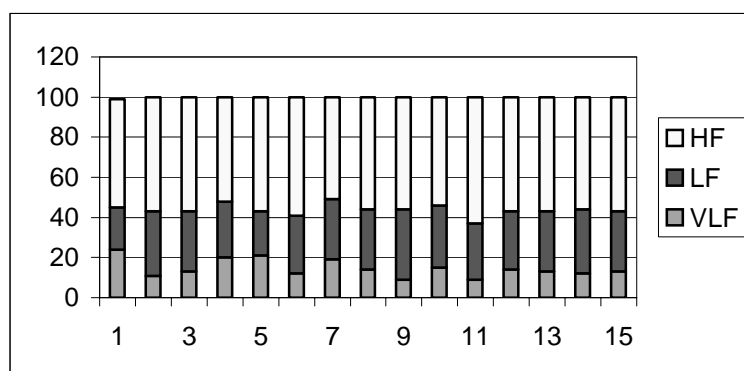


Рис 1. Нормированные на мощность TP мощности доменов HF, LF, VLF в % у 15 больных МА.

Спектральный анализ сердечного ритма при МА – особая тема. В понятиях связей между мощностями спектральных доменов и состоянием регуляторных систем он не имеет смысла [5]. В соответствии с международными требованиями [11] спектральный анализ приложим только к синусовому ритму. Публикация [7], в которой данные спектрального анализа сердечного ритма при МА используются для интерпретации регуляторных систем, в этом отношении выглядит анахронизмом. В то же время, спектральный анализ – это технология исследования колебательных систем «под микроскопом». МА есть одна из таких систем. Ограничения приложений спектрального анализа сердечного ритма к МА в свете этих представлений – анализ спектральных свойств сердечного ритма, однако вне привязывания к внесердечным регуляторным системам. То, что в соответствии с полученными данными, при существенных колебаниях мощности сердечного спектра от пациента к пациенту его структура у разных больных оказывается близкой, – свидетельство о достаточно существенных объемах «скрытой» здесь информации о МА, которую еще следует расшифровать.

Мощность сердечного спектра является производной его ритма. В этом отношении

интерес представляют исследования [1], в которых выделенные 6 типов корреляционных ритмограмм автор связал с разными степенями сохранения синусных влияний на сердечный ритм при МА. Возможно, широкий диапазон колебаний мощности сердечного спектра у больных является результатом разной степени сохранения вегетативной регуляции и синусной активности при МА и поэтому дальнейшие исследования в этом направлении имеют несомненный интерес. Косвенное подтверждение этой точке зрения можно найти и в работах [6,8], в которых показано, что разные противоритмические препараты по разному влияли не только на ЧСС, но и структуру сердечного ритма.

В таб.4 представлены результаты сравнительного анализа степени устойчивости пространственно-временных и спектральных характеристик у больных МА. Показатели mRR, sdRR и pNN50 относятся к классу 1, HRVTi и HF – классам 1 - 2 и остальные – классам 2–3. Разная степень устойчивости разных пространственно-временных и спектральных характеристик ВСР должна учитываться в исследованиях МА. При первом приближении более значимы для диагностики характеристики первого класса, хотя, возможно, в характеристиках 2 и 3 классов содержится дополнительная информация.

Таблица 4  
Распределение пространственно-временных и спектральных характеристик ВСР по классам устойчивости при мерцательной аритмии

Позиции	Класс устойчивости	Параметры							
		MR R	sdR R	PNN50 %	HRVTi	TP	VLF	LF	HF
Базальная	1	15	15	15	6	-	1	-	2
	2	-	-	-	8	13	12	9	13
	3	-	-	-	1	2	2	6	-

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВСР при МА характеризуется высокой временной ригидностью. Вне зависимости от базальной ЧСС коэффициент вариации средних на 5-ти минутных интервалах длин сердечного цикла у больных не превышает 0,05.

Разные пространственно-временные и спектральные характеристики ВСР при МА имеют неодинаковую степень устойчивости.

К характеристикам с высокой устойчивостью относятся mRR, sdRR, pNN50, промежуточной – HRVTi, TP, VLF и HF, и низкой – LF.

Общая мощность сердечного спектра при МА у разных больных различается на порядок и более. Структура сердечного спектра при этом в значительной мере инвариантна от его мощности. В среднем на мощность HF диапазона приходится 56%, LF – 29% и VLF – 15% мощности сердечного спектра.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Березный Е.А. // Кардиология. – 1981. – Т.21, № 5. – С. 94-96.
2. Дзяк Г.В., Дрыновей И., Васильева Л.И., и др. Недостаточность кровообращения. - Днепропетровск. – 1999. – 86 с.
3. Чирейкин Л.В., Татарский Б.А.// Вестник аритмологии. – 1999. - №12. – с. 5-19.
4. Яблчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. ЧНИПФ "Будень", Донецк, 1997. – 192 с.
5. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков. Основа. – 2000. - С. 69-71.
6. Incze A; Frigy A; Cotoi S. // Rom J.Intern.Med -1998. - Vol. 36, №3-4. - P. 219-225.
7. Kuwahara M., Hiraga A., Nishimura T., et.al. // J. Vet. Med.Sci. - 1998. - Vol. 60, №1. - P. 111-114.
8. Hsieh MH; Chen SA; Wen ZC; at al.// Int J. Cardiol.- 1998. - Vol. 64, №1, - P. 37-45.
9. Farshi R., Kistner D., Sarma JS., at al. // J Am Coll Cardiol.- 1999. - Vol. 33, №2 - P. 304-310.
10. Mats Frick, Jan Ostergren and Marten Rosenqvist.// Am.J Cardiol.- 1999.- Vol. 84, №1.- P.104-108.
11. Heart rete variability. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology.// Eur.Heart J. - 1996.- Vol.17. - P. 354-381.

## СТІЙКІСТЬ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З МИГОТЛИВОЮ АРИТМІЄЮ В П'ЯТИХВИЛИННИХ ІНТЕРВАЛАХ ВИМІРІВ

Мартим'янова Л.О., Макієнко Н.В.

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### РЕЗЮМЕ

Вивчена стійкість просторово-часових і спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму (ВСР) у 15 хворих з миготливою аритмією (МА) у віці  $61 \pm 8,7$  років. ВСР вивчалась за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab 2000" з реєстрацією протягом 30 хв. і виділенням шести 5-ти хвилинних інтервалів. Оцінювались просторово-часові: mRR, sdRR, pNN50, HRVTi та спектральні характеристики варіабельності серцевого ритму: TP, VLF, LF і HF. Про часову стійкість показників ВСР робили висновки за величиною коефіцієнта варіації (С). Виділено три класи стійкості показників ВСР: 1 клас - високий ступінь стійкості (С до 0,1), 2 клас - середній ступінь стійкості (С = 0,1-0,2), 3 клас – низький ступінь стійкості (С більше 0,3). До класу 1 віднесені: mRR, sdRR, pNN50, класу 2 - HRVTi, TP, VLF, HF і 3 класу - LF. У цілому результати показали, що МА характеризується високою часовою ригідністю. Просторово-часові характеристики ВСР мають більш, а спектральні - менш високу ступінь стійкості.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, миготлива аритмія, стійкість

## SHORT – TERM HRV PARAMETERS STABILITY IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

Martimyanova L.A., Makienko N.V.

Kharkov National V.N. Karazin University

---

### SUMMARY

The object under study was time and frequency domain HRV parameters stability in 15 atrial fibrillation patients. The mean age of patients was  $61 \pm 8,7$ .

HVR was evaluated using "Cardiolab 2000". 30 minutes ECG intervals were recorded and subsequently divided into six equal 5 minutes intervals.

Time domain (mRR, sdRR, pNN50, HRVTi) and frequency domain (TP, VLF, LF and HF) parameters of heart rate were evaluated. The time stability of the HRV parameters was estimated basing on the variation coefficient value (C). Three classes of HVR parameters stability were determined: class 1 – high stability ( $C < 0,1$ ), class 2 – stability of middle degree ( $C = 0,1-0,2$ ), 3 class – low stability ( $C > 0,3$ ). Class 1 included mRR, sdRR and pNN50; class 2 – HRVTi, TP, VLF and HF; LF was referred to class 3. Thus the results indicated that atrial fibrillation is characterized by a time rigidity. Time domain HVR parameters exhibit more and frequency domain less pronounced stability degrees.

**KEY WORDS:** heart rate variability, atrial fibrilational, stability

# HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DURING SESSION OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY

Stepanov A.V.  
Central Clinical Hospital №5, Kharkov

## SUMMARY

Prior trials detected benefits from hyperbaric oxygenation therapy (HBOT) for patients with coronary artery diseases (CAD) and acute myocardial infarction. The aim of this study was to assess the changes in ANS in patients with CAD during session of HBOT by using the technique of HRV. The patients with CAD were subdivided into three groups in dependence of atmosphere pressure and contents of oxygen. We measured the total power (TP), low frequency component (LF) reflecting sympathetic and high frequency (HF) reflecting vagal activity, autonomic balance (LF/HF ratio) and LF and HF in normalized units (LFn, HFn). We observed significant increase under HBOT of TP, decreased LF/HF ratio because of changing in both branch of AHS and parasympathetic activity increased more significant than decreased sympathetic activity. In our point of view the changes in ANS depend of proportionally from oxygen tension in tissues caused by HBOT. Our preliminary results showed that measurement of HRV is helpful in monitoring not only the circulation but also the common status of patients during the sessions of HBOT and it will be possible in the future to modulate the protocols of HBOT individually for certain patient. Increasing of vagal activity and total power with decreasing of sympathetic tone during of HBOT is the evidence of "relaxation" of circulation and ANS which less stressed by monitoring the body oxygenation. Adjunctive HBOT can improve prognosis in patients with CAD in various ways: the positive modifying of HRV is a sign of favorable changing in ANS; increasing of cardiac electrical stability; prevention of left ventricular dysfunction, progressing in Killip class and ventricular ectopic activity and presence of late potentials; restores of sinus nodal cells to neural modulations.

**KEY WORDS:** hyperbaric oxygenation therapy, coronary artery disease, heart rate variability, autonomic nervous system

## INTRODUCTION

Hyperbaric oxygenation therapy (HBOT) is inhalation of pure oxygen at great then 1 atmosphere absolute pressure (abs). Prior trials detected benefits from HBOT for patients with coronary artery diseases (CAD) [5] and acute myocardial infarction [4]. HBOT increases plasma concentration of dissolved oxygen, and this effect may normalize or even increase oxygen tension to hyperoxic levels in ischemic tissue [2]. HBOT is a useful modality for treatment of diseases in which tissue oxygen availability is decreased. HBOT reduces the ischemic effects of coronary artery occlusion in animal and clinical studies [3]. But a little is known about the influence of HBOT on autonomic nervous system (ANS). The changes in ANS have a high relation with cardiac function and mortality [9, 10, 11, 13]. The heart rate variability (HRV) as the one of potential prognostic value of markers of autonomic activity has gained progressive popularity [6,7]. Now HRV is a proven tool for examining the ANS [12].

## OBJECTIVES

The aim of this study was to assess the changes in ANS in patients with CAD during

session of HBOT by using the technique of HRV.

## MATERIAL AND METHODS

The study's patients received HBOT as adjunctive therapy of CAD and they were drawn from the Cardiology Department of Central Clinical Hospital N5, Kharkov. All patient were in sinus rhythm and had CAD (stable angina pectoris I-III class NYHA), none had history of diabetes mellitus or acute myocardial infarction and receiving usual treatment. They were 28 patient (15 men and 13 women) in mean age  $52 \pm 10$  year. The patients were subdivided into three groups.

The first group (9 patients) were pressurized in hyperbaric chamber in 100% oxygen atmosphere during 15-20 minute up to 1,5 abs and remained at this pressure for 40 minutes (it was isopression) and then depressurized during 15 minute period to normal atmosphere pressure. Total time of HBOT was 70 - 80 minutes. Every patient received 7-10 HBOT sessions in the same time every day.

The second group (8 patients) had the same protocol except pressure inside of chamber that remained on normal atmosphere level. These patients stayed in HBOT chamber under 1,0 abs in the atmosphere of 100% oxygen during 70 - 80

minutes. Every patient received 2 such oxygenation therapy sessions in the same time of the day.

The third group (11 patients) stayed in supine position like in HBOT chamber, but breathed usual atmosphere air (20,9% oxygen under 1,0 abs) during 70 - 80 minutes. Each patient had one investigation.

We used monoplace chamber "OKA-MT" with 1m<sup>3</sup> volume inside. Monitoring of electrocardiogram (ECG), noninvasive blood pressure (before and after HBOT in supine position) was performed during HBOT sessions.

HRV was calculated in general agreement with the standards of measurement proposed by Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [1]. The HRV was recorded using computer based electrocardiograph system "Cardiolab 2000". In the first group HRV was recorded during sessions before HBOT, on the first minute of isopression under the 1,5 abs and on 40th minute under 1,5 abs. In the second group the HRV was recorded before HBOT, on 15 and 55 minutes of the sessions. In the third group the HRV was recorded on 6 minute after taking supine position and than on 15 and 55 minutes of the investigation. HRV was analyzed on 5-minute period of stable ECG recording for the frequency domain measures with the use of fast Fourier transform. We measured the total power (TP) of the R - R interval (0-0.5 Hz) as overall heart rate variability. The frequency ranges were subdivided into 0.03 - 0.15 Hz as a low frequency component (LF) reflect sympathetic and 0.15 - 0.5 Hz as a high frequency (HF) reflect vagal activity. TP, LF, HF was expressed in absolute values (ms<sup>2</sup>). We measured also the autonomic balance (LF/HF ratio) and LF and HF in normalized units (LFn, HFn respectively calculated as a percentage of TP of the R - R interval, from which the power of any component with a

frequency of less than 0.03 Hz was removed) [1]. The results are given as mean ± standard deviation (SD). A p-value <0.05 was considered significant.

## RESULTS

Table 1 shows the HRV measurement for the groups before and during investigation.

In the first group (HBOT) on the first minute under 1,5 abs we observed significant increase of TP by 99,3%, LF by 138%, HF by 67.6%. Increase of LFn by 0.8% (p=0.26) and decrease of HFn by 1.4% (p=0.32) and LF/HF ratio by 34,8% (p=0,176) was not significant. The changes on the 40<sup>th</sup> minute under 1,5 abs were significant in all values compared with values before HBOT. We observed significant increase of TP by 153,3%, LF by 155%, HF by 252%, HFn by 39.6%, and decrease of LFn by 25.9% and LF/HF ratio by 61.1%.

In the second group (clean oxygen without pressure) we found the same tendency with the first group but less in values. On the 15<sup>th</sup> minute of session significant increased the TP by 113%, LF by 145%, HF by 63%, HFn by 18% and decreased the LFn by 13% and LF/HF ratio by 52%. The changes on the 55<sup>th</sup> minute under 1,5 abs were following: TP increased by 136%, LF by 142%, HF by 64%, HFn by 11% (not significant), LFn decreased by 10% (not significant) and LF/HF ratio by 48%.

In the third group (atmosphere air) on the 15<sup>th</sup> minute of session the TP increased by 51%, LF by 67%, HF by 96%, HFn by 23%, LFn decrease by 19%, LF/HF ratio by 43%. The changes on the 55<sup>th</sup> minute was not significant but we found opposite tendency in changes, compared with the first and second groups: LF increase of by 13% and HF decrease by 12%, LF/HF ratio increase by 19%.

**Table 1**

**Values of HRV in the groups expressed in mean ± SD**

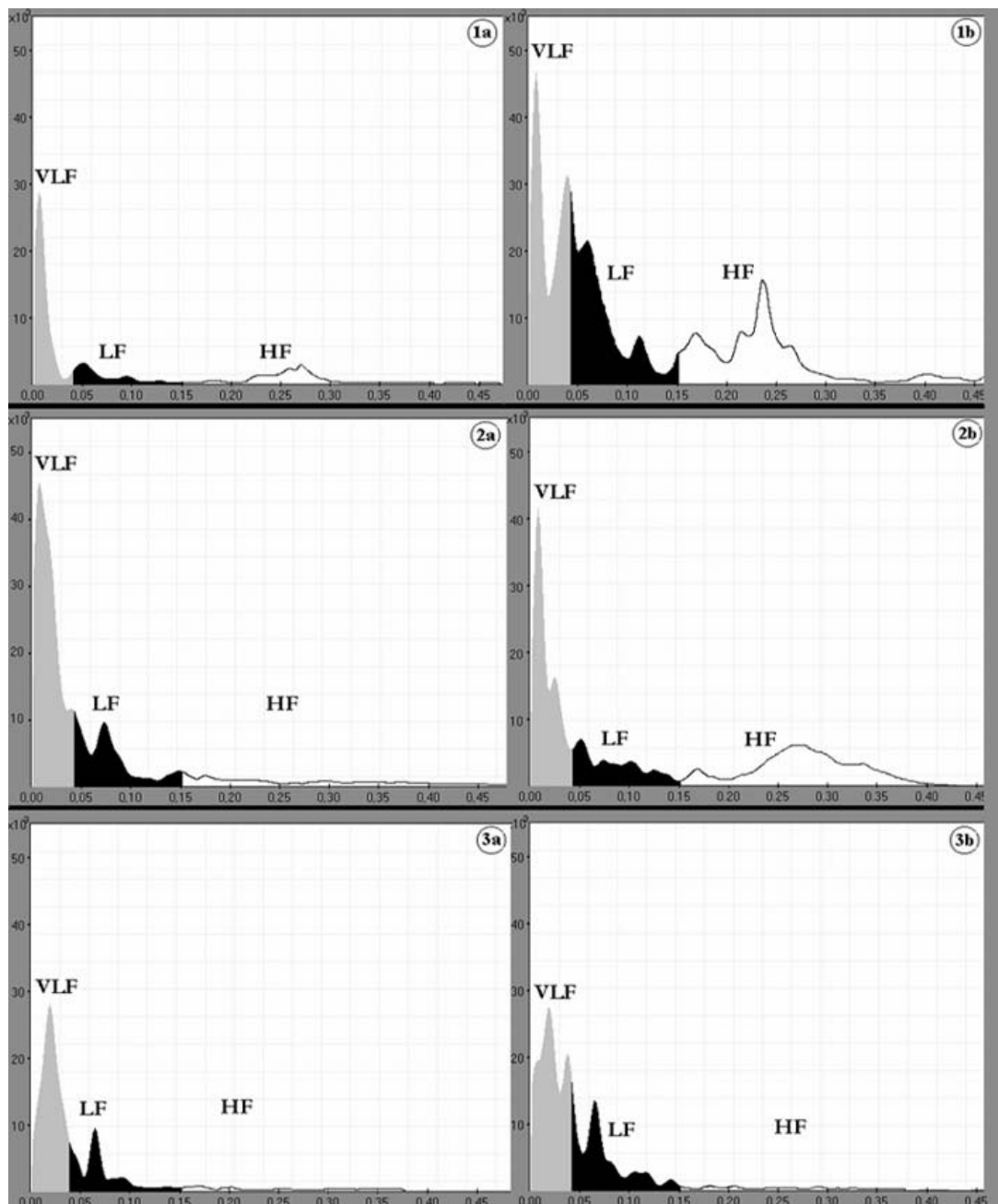
Groups		TP (ms <sup>2</sup> )	LF (ms <sup>2</sup> )	LFn (nu)	HF (ms <sup>2</sup> )	HFn (nu)	LF/HF
First (HBOT)	I	1170±584	378±20 3	63±15	248±18 4	35±16	3.39±2.06
	II	2332±91 0	904±49 2	64±11*	419±13 6	34±10*	2.21±1.09 *
	II I	2966±14 53	969±72 1	47±13	879±40 7	49±14	1.32±0.62
Second (oxygenation)	I	1215±62 9	352±19 0	62±22	414±15 7	38±19	2.9 ± 2.1
	II	2584±10 94	863±37 1	54±12	673±31 8	45±12	1.4 ± 0.7
	II I	2870±12 70	852±56 0	56±11*	678±37 9	42±8*	1.5 ± 0.7
Third (atmosphere's air)	I	1246±69 3	337±25 0	54±19	259±18 6	43±18	2.1 ± 2.5
	II	1885±83 5	563±41 9	44±19	507±25 1	53±18	1.2 ± 1.3
	II I	1564±93 9*	501±35 8	61±20*	339±15 8	38±19*	2.5 ± 2.4*

- I - Values before investigation.  
 II - Values in the first group on the first minute under 1,5 abs, in the second and third group on the 15<sup>th</sup> minute of investigations.  
 III - Values in the first group on the 40<sup>th</sup> minute under 1,5 abs, in the second and third group on the 55<sup>th</sup> minute of investigations.  
 \* Not significantly changed compared with values before HBOT and investigation

## DISCUSSION

As confirmed by other investigators, we found HRV to be reduced in the patient with CAD and with the signs of increased sympathetic activity [8]. It has been hypothesized that influences can make impairment of HRV may predict acute myocardial infarction and sudden cardiac death. This is the first study of record changes in frequency domain measures of HRV during HBOT. The analysis of HRV in the

patients of the first group during a HBOT session showed significant changes. We observed significant increase of TP and its components – LF and HF. But if analyze LF/HF as marker of sympathovagal balance and LFn and HFn we could note that the LF/HF ratio decreased because of changing in both branch of AHS and parasympathetic activity increased more significant (on 40%) than decreased sympathetic activity (on 25%).



**Fig. 1 - 3.** Examples of changes of HRV status in some patients under affecting of different procedures. Gray, black and white colors of different fields reflect VLF, LF and HF components respectively.  
**1a** - HRV status in the patient of the first group before HBOT.  
**1b** - Changes in HRV status after HBOT under 1,5 abs on 40<sup>th</sup> minute for the same patient showed increase of TP, LF and significant increase of HF component.

- 2a - HRV status in the patient of the second group before oxygenation without pressure.
- 2b - Changes in HRV status on 55<sup>th</sup> minute after oxygenation without pressure for the same patient of the second group showed the same tendency with the first group (Fig. 1b) but less in values.
- 3a - HRV status in the patient of the third group at breathing of usual atmosphere air.
- 3b - Changes in HRV status on 55<sup>th</sup> minute for the same patient of the third group showed the opposite tendency in changes, compared with the first and second groups.

The changes of HRV in the patients of the second group had the same tendency with the first group but less in values. It seems to us natural, because the quantity of oxygen in the blood have a linear dependence from partial pressure in breathing air according to the law of Genre-Dalton. The main "job" of blood and circulation is the transportation of oxygen to the all tissues of the body and oxygen level in the plasma monitoring very precisely, but in the tissues because of infections and diseases this vital tissue oxygen level can drop down to almost zero! Oxygen transport is determined by the percentage respired and the barometric pressure. In usual air under 1 abs approximately patients (people) receiving 20,9% of O<sub>2</sub> with oxygen plasma tension about 95mm Hg. In hyperbaric conditions the oxygen plasma tension increases from values of 95 mm Hg to 673 mm Hg in 100% O<sub>2</sub> under 1 abs till 1053 mm Hg in 100% O<sub>2</sub> under 1,5 abs, and this is increasing the gradient or the transfer of oxygen into tissues. Thus it is possible to suspect that extent of changes in ANS within 1 hour HBOT depend proportionally from oxygen tension in tissues. Of course the vital importance of oxygen level can obviously influent on status of ANS in common and on the both it brunch. The changes of HRV in the patients of the third group had statistically insignificant negative tendency as to increasing LF, LF/HF ratio and decreasing HF. We think that changes in third groups reflect the normal, usual variations in time and the first reaction in supine position to the vagal activity changed by hypersympathetic activity. >From this point of view the use of HBOT for patient with CAD is useful modality as adjunctive increasing of parasympathetic activity. The studies of influence of HBOT on organism is not finished

and well understanding the changes in ANS will help in management the patient that received HBOT for a long time (it was reported about more than 900 sessions for one patient). In some patients that were not included in this study we observed decreasing the TP and increasing the LF/HF ratio and it was close correlated with problems during the sessions such as claustrophobia, pain in ears etc.

## CONCLUSION

1. Our preliminary results showed that values of HRV increasing during the sessions of HBOT and it measurement are helpful in monitoring not only the circulation but also the common status of patients.
2. The HRV measurement reflected the effectiveness of the complex treatment of patients with CAD.
3. Based on values of HRV it will be possible in the future to modulate the protocols of HBOT individually for certain patient.
4. Increasing of vagal activity and total power with decreasing of sympathetic tone during of HBOT is the evidence of "relaxation" of circulation and ANS which less stressed by monitoring the body oxygenation.
5. Adjunctive HBOT can improve prognosis in patients with CAD in various ways: the positive modifying of HRV is a sign of favorable changing in ANS (neurogumoral and sympato-vagal interaction) [1]; increasing of cardiac electrical stability; prevention of left ventricular dysfunction, progressing in Killip class [14] and ventricular ectopic activity and presence of late potentials [1]; restores of sinus nodal cells to neural modulations [15].

## REFERENCES

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. - 1996. - № 93. - P. 1043-1065.
2. Ackerman N.B., Brinkly F.B. // *JAMA*. - 1966. - № 198. - P. 1280-1283.
3. Kawamura M., Sakakibara K, Sakakibara B., et al. // *Cardiovasc Res*. - 1976. - № 10. - P. 599-604.
4. Adrian H. Shandling, Myrvin H. Ellestad, et al. // *Am Heart J*. - 1997. - Vol. 134, № 3. - P. 544-550.
5. Seriakov V.V., Feofanova I.D. // *Anesteziologija i Reanimatologija*. - 1997. - № 2. - P. 31-33.
6. Maria Vittoria Pitzalis, Filippo Mastropasqua, et al. // *International Journal of Cardiology*. - 1998. - №64. - P. 145-151.
7. Simonetta Scavini, Maurizio Volterrani, Emanuela Zanelli et al.// *International Journal of Cardiology*. - 1998. - № 67. - P. 9-17.
8. Andrew J. Burger, Masoor Kamallesh // *The American Journal of Cardiology*. February 15, 1999. - Vol. 83.

9. Amara C.E., Wolfe, L.A. // Autonomic Function. Can. J. Appl. Physiol. - 1998. - Vol. 23, № 4. - P. 396-408.
10. Schwartz P. J. // European Heart Journal. - 1998. - Suppl. F, №19. - P. 72-80.
11. Nolan, James, Batin, Phillip D. Andrews, Richard MRCP et al. // Circulation. - 1998. - Vol. 98, №15. - P. 1510-1516.
12. Singh, Jagmeet P., Larson, Martin G., O'Donnell, Christopher J. et al. // Circulation. - 1999. - Vol. 99, №17. - P. 2251-2254.
13. Ad. Van Boven, J. Wouter Jukema, Jabs Haaksma, // American heart J. 1999. - Vol. 135, № 4. - P. 571-575.
14. Casolo GC., Stroder P., Signorini C., et al. // Circulation. - 1992. - № 85. - P. 2073-2079.
15. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. // Br Heart J. - 1994. - № 71. - P. 1-2.

## **ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРОТЯГОМ СЕАНСУ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ**

Степанов А.В.

Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

### **РЕЗЮМЕ**

Попередні дослідження виявили позитивні ефекти гіпербаричної оксигенації (ГБО) у пацієнтів зі стенокардією та гострим інфарктом міокарда. Мета даного дослідження - оцінити характер змін в автономній нервовій системі (АНС) у пацієнтів з ІХС протягом сесії ГБО, за даними динаміки показників варіабельності серцевого ритму.

Пацієнти з ІХС були розподілені на три групи залежно від тиску у барокамері. Вимірювалися загальна потужність спектру (TP), низькочастотний компонент спектру (LF) як відображення симпатичного і високочастотний компонент спектру (HF), як відображення вагусної активності, баланс АНС (LF/HF відношення) і LF та HF у нормалізованих одиницях (LFn, HFn).

ГБО істотно збільшувала TP, зменшувала LF/HF відношення внаслідок зменшення симпатичного і більш істотного збільшення парасимпатичного тону.

На наш погляд, ці зміни пропорційні збільшенню напруги кисню в тканинах організму під впливом ГБО. Попередні результати показали, що зміни ВСР відображають не тільки стан кровообігу, але також і загальний, інтегральний стан організму протягом сесії ГБО, що, можливо, дозволить індивідуально змінювати протокол ГБО. Збільшення вагусної активності і загальної потужності спектру з одночасним зменшенням симпатичного тону протягом ГБО - свідчення "релаксації" кровообігу і АНС в умовах гіпероксигенації.

ГБО, на додаток до стандартної терапії, може покращувати прогноз у пацієнтів з ІХС внаслідок декількох механізмів: сприятлива зміна АНС; збільшення електричної стабільності міокарда; попередження розвитку лівошлуночкової дисфункції і недостатності кровообігу; відновлення чутливості клітин синусового вузла до нейрональної модуляції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпербарична оксигенація, ішемічна хвороба серця, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система

## **ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ТЕЧЕНИИ СЕАНСА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ**

Степанов А.В.

Центральная клиническая больница № 5, Харьков

### **РЕЗЮМЕ**

Предшествующие исследования выявили положительный эффект гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов со стенокардией и острым инфарктом миокарда. Цель данного исследования - оценить характер изменений в автономной нервной

системы (АНС) у пациентов с ИБС в течение сессии ГБО, по данным динамики показателей вариабельности сердечного ритма.

Пациенты с ИБС были подразделены на три группы в зависимости от рабочего давления в барокамере. Измерялись общая мощность спектра (TP), низкочастотный компонент спектра (LF), как отражение симпатического и высокочастотный компонент спектра (HF), как отражение вагусной активности, баланс АНС (LF/HF отношение) и LF и HF в нормализованных единицах (LFn, HFn). ГБО существенно увеличивала TP, уменьшала LF/HF отношение вследствие уменьшения симпатического и значительно более существенного увеличения парасимпатического тонуса. С нашей точки зрения эти изменения пропорциональны увеличению напряжения кислорода в тканях под воздействием ГБО. Предварительные результаты показали, что изменения ВСР отражают не только состояние кровообращения, но также и общее, интегральное, состояние организма в течение сессий ГБО, что, возможно, позволит индивидуально модулировать протокол ГБО. Увеличение вагусной активности и общей мощности спектра с одновременным уменьшением симпатического тонуса в течение ГБО - свидетельство "релаксации" кровообращения и АНС в условиях гипероксигенации.

ГБО в дополнение к стандартной терапии может улучшать прогноз у пациентов с ИБС вследствие нескольких механизмов: благоприятное изменение в АНС; увеличение электрической стабильности миокарда; предотвращение развития левожелудочковой дисфункции и недостаточности кровообращения; восстановление чувствительности клеток синусового узла к нейрональной модуляции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипербарическая оксигенация, ишемическая болезнь сердца, вариабельность сердечного ритма, автономная нервная система



## ВИКОРИСТАННЯ ПРИМОЛЮТ-НОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЕНДОМЕТРІЇ

Феськов О. М.

Кафедра акушерства та гінекології №1 Харківського державного медичного університету

### РЕЗЮМЕ

Проведено комплексне обстеження і лікування 90 пацієнток з ендокринною безплідністю з наявністю гіперпластичних процесів в ендометрії, які були поділені на 2 клінічні групи, по 45 жінок у кожній. Для індукції овуляції пацієнткам обох груп призначали клостилбегіт за стандартною методикою, але в другій групі проводили попередню корекцію гіперпластичних процесів в ендометрії призначенням примолют-нору. Запропонований засіб підготовки жінок в ендокринною безплідністю, поєднаною з гіперпластичними процесами у ендометрії, сприяв підвищенню відсотка настання вагітності з 35,6% до 62,2%, та зменшенню викиднів за термін до 12 тижнів з 37,5% до 14,2%.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** примолют-нор, ендокринна безплідність, гіперплазія ендометрію, стимуляція овуляції

### ВСТУП

Проблема лікування безплідності у шлюбні залишається актуальною в сучасному суспільстві. Фундаментальні дослідження останніх десятиріч дозволили охарактеризувати діяльність репродуктивної системи на рівні гіпоталамус - гіпофіз - яєчники, а досягнення репродуктивних технологій і фармацевтичної науки зробили можливим використання у клінічній практиці лікарських препаратів, які стимулюють фолікуло-генез в яєчниках і відновлюють овуляцію [1, 3]. Все це сприяло реабілітації репродуктивної функції при ендокринних формах безплідності у жінок. Ефективність лікування ендокринної безплідності достатньо висока, частота настання вагітності складає 30-80% на лічену жінку і залежить від клініко-патогенетичної форми порушення, тривалості безплідності, вираження патологічних змін у репродуктивній системі, віку жінки, наявності супутніх патологічних процесів [4,6].

Роль ендометрію в процесі імплантації яйцеклітини часто недооцінюють. Нормальний розвиток ендометрію і його зміни впродовж лютеїнової фази менструального циклу є життєво важливими для успішної імплантації і настання вагітності. Різноманітні патологічні зміни ендометрію (зокрема, його неповноцінна секреторна трансформація) можуть призвести до дефекту імплантації і повторним абортам у ранні терміни вагітності у природних циклах, циклах лікування [5], а також у циклах програм допоміжних репродуктивних технологій [7,8].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено комплексне обстеження і лікування 90 пацієнток з ендокринною безплідністю з гіперпластичними процесами в ендометрії, включаючи ультразвуковий моніторинг динаміки розвитку фолікулів і ендометрію, пофазне визначення гормонів у плазмі крові (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортизол) за допомогою імуноферментного аналізатора фірми "Multiscan" на планшетних наборах фірми "Biorad", гістологічне дослідження ендометрію (цуг крізь всі шари) на 18-22 день циклу.

Пацієнтки були поділені на 2 групи по 45 жінок у кожній. Для індукції овуляції в обох групах призначали клостилбегіт (Кб) по 50 мг 2 рази на добу з 5-го по 9-й день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом розмірів 18 мм в/м вводили овуляторну дозу людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ). У другій групі індукцію овуляції проводили після попередньої корекції гіперпластичних процесів в ендометрії примолютнором протягом 3-6 менструальних циклів по 10 мг з 19 по 26 день циклу. Нормалізацію секреторних перетворень в ендометрії оцінювали за даними його біопсії.

Тривалість безплідності у досліджуваних пацієнток коливалась від 2 до 8 років, складаючи в середньому 5,2 роки. За даними гістеросальпінгографії прохідність труб була збережена або відновлена шляхом оперативної лапароскопії. Дані спермограми чоловіка знаходились у межах норми.

Стан репродуктивної системи оцінювали також по результатах аналізу анамнестичних даних, загальноклінічного обстеження, тестів функціональної діагностики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередній аналіз гормонального стану пацієнток обох груп не мав достовірних відзнак. Мало місце зниження коефіцієнта співвідношення ЛГ/ФСГ до 1,22 та 1,45 в 1-й та 2-й групах, зниження рівня прогестерону

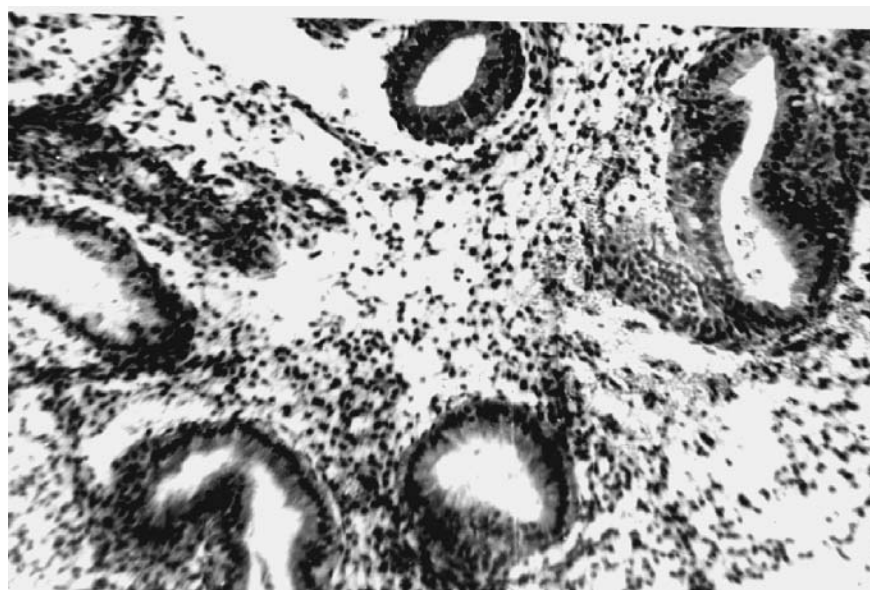
в 1-й ( $4,8 \pm 0,65$  ng/ml) та 2-й групах ( $5,8 \pm 0,82$  ng/ml) у порівнянні з нормою для даного набору реактивів (10-89 ng/ml). Що стосується рівня естрадіолу, то він знаходився в межах норми для даного набору реактивів (40-350 pg/ml) і складав у пацієнток 1-ї групи -  $340 \pm 12,8$  pg/ml, а в 2-й -  $302 \pm 11,7$  pg/ml).

Дані гістологічного дослідження біопсійного матеріалу ендометрію у досліджуваних пацієнток подані в таблиці 1, яка свідчить про те, що структура гіперпластичних процесів (мал. 1) в ендометрії у пацієнток 1-й та 2-ї груп суттєвих відмінностей не мала.

Таблиця 1

### Гістологічна структура ендометрію у досліджуваних пацієнток

Група	Залозисто-поліпозна гіперплазія ендометрію	Секреторна гіперплазія ендометрію	Проліферативна гіперплазія ендометрію
№ 1 n = 45	15 (33.3%)	14 (31.1%)	16 (35.6%)
№ 2 n = 45	12 (26.7%)	11 (24.4%)	22 (48.9%)
	P > 0.5	P > 0.5	P > 0.5



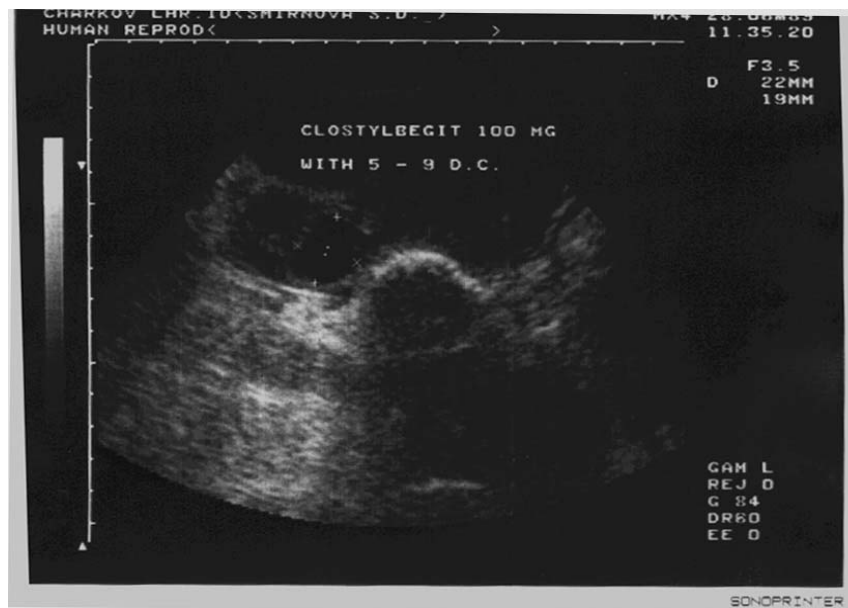
Мал. 1 Гіперплазія ендометрію (секреторний варіант) x 90 (Рег.№72)

Після проведення індукції овуляції Кб овуляція була констатована у 28(62,2%) пацієнток 1-ї групи (мал.2), маткова вагітність настала у 16(35,6%) жінок, з яких викидень за термін до 12 тижнів мав місце у 6(37,5%) жінок.

У пацієнток 2-ї групи після тримісячної терапії примолот-нором проведена повторна біопсія ендометрію, яка показала, що у 27(60%) жінок ендометрій відповідав дню його біопсії, тобто знаходився у секреторній фазі (табл. 2), а в останніх 18 жінок гіперплазія ендометрію зберігалась. Подальше призначення примолот-нору протягом на-

ступних 3-х циклів привело до нормалізації секреторних перетворень в ендометрії у 10(26,7%) пацієнток; у 8(17,8%) пацієнток як і раніш, спостерігались різноманітні гіперпластичні процеси в ендометрії, у зв'язку з чим їм було проведено вишкрябання порожнини матки з наступною стимуляцією овуляції.

Після проведення стимуляції овуляції у пацієнток 2-ї групи останньої вдалося досягти у 36(80%) пацієнток; маткова вагітність настала у 28(62,2%) пацієнток (викидень мав місце у 4(14,2%) жінок).



Мал.2 Ультрасонограма преовуляторних фолікулів після індукції овуляції Кб (Рег. №95).

Таблиця 2

**Гістологічна структура ендометрію пацієнок 2-ї групи на фоні терапії примолютнором протягом 3-х і 6 менструальних циклів**

Секреторний ендометрій	Залозисто-поліпозна гіперплазія ендометрію	Секреторна гіперплазія ендометрію	Проліферативна гіперплазія ендометрію
<b>3-й цикл</b>			
27 (60.0%)	6 (13.3%)	4 (8.9%)	8 (17.8%)
<b>6-й цикл</b>			
10 (22.2%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)	4 (8,9%)

Патогенез гіперпластичних процесів тісно пов'язаний з порушенням діяльності органів та систем, які беруть участь у регулюванні репродуктивної функції. Ураження тієї чи іншої ланки, їх поєднання створюють умови для багаточисельних патологічних зрушень, які врешті-решт супроводжуються різноманітними гіперпластичними процесами в ендометрії. В етіології гіперпластичних процесів ендометрію основне місце відводиться гормональному дисбалансу, а також комплексу нейроендокринних, метаболічних та імунологічних порушень [2]. Застосування в наших дослідженнях препарату примолютнор (норетістерон ацетат) фірми "Sherring" сприяло з одного боку усуненню гіперпластичних процесів у ендометрії, а з другої - нормалізації дисфункції у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Підтвердженням останнього факту є зростання відсотка по-

зитивного ефекту після проведення індукції овуляції з 62,2% у пацієнок 1-ї групи до 80% у пацієнок 2-ї групи; настання вагітності було вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище у пацієнок 2-ї групи у порівнянні з 1-ю групою (35,6% та 62,2% відповідно). Ступінь вірогідності ( $p < 0,005$ ) більш яскраво виражений у порівнянні відсотка викиднів у терміні до 12 тижнів від числа вагітностей у кожній групі (37,5% - 1 група, 14,2% - 2 група).

Таким чином, використання примолютнору для передчасної підготовки жінок з ендокринною безплідністю на фоні гіперпластичних процесів у ендометрії сприяє підвищенню відсотка настання вагітності з 35,6% до 62,2%, та зменшенню викиднів з 37,5% до 14,2% і може бути запропоновано для використання у клініці лікування ендокринної неплідності.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Аншина М.Б. // Пробл. репрод. - 1995. - № 1. - С. 9-13.
2. Феськов О.М. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 5. - С. 99-101.
3. Aboueghar M.A., Mansour R.T., Serour G.J., et.al. // Fertil. Steril. - 1991. - Vol. 55, № 4. - P. 722-725.
4. Filicori M., Flagini C., Meriggida M. // Fertil. Steril. - 1991. - Vol. 56, № 1. - P. 1-13.
5. Horta J.L., Fernandez J., De Leon B., et. al. // Obstet. Gynecol. - 1977. - Vol. 49. - P. 705-708.

6. Insler V. // Obstet. Gynec. - 1990. - Vol. 2, № 2. - P.182–192.
7. Klentzeris L.D., Li T.C., Dockery P., et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1992. - Vol. 45. - P.119–124.
8. Li T.C., Klentzeris L.D., Barratt C. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1993. - Vol. 100. - P. 935–939

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИМОЛЮТ-НОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В ЭНДОМЕТРИИ**

Феськов А.М.

Кафедра акушерства и гинекологии №1 Харьковского государственного медуниверситета

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проведено комплексное обследование и лечение 90 пациенток с эндокринным бесплодием с наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые были разделены на 2 клинические группы по 45 человек в каждой. Для индукции овуляции пациенткам обеих групп назначали клостилбегит по стандартной методике, но во второй группе проводили предварительную коррекцию гиперпластических процессов эндометрия назначением примолют-нора. Предложенный метод подготовки женщин с эндокринным бесплодием в сочетании с гиперпластическими процессами в эндометрии способствовал увеличению процента наступления беременности с 33,6% до 62,2% и снижению самопроизвольных аборт в сроке до 12 нед. с 37,5% до 14,2%.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** примолют-нор, эндокринное бесплодие, гиперплазия эндометрия, стимуляция овуляции

## **USE PRIMOLUT-NOR FOR TREATMENT ENDOCRINE STERILITY AT THE WOMEN WITH HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM**

Feskov A.M.

Department of obstetrics and gynecology of Kharkov state medical university

---

### **SUMMARY**

The complex inspection and treatment 90 patients with endocrine sterility with presence hyperplasia of endometrium is carried out which were divided into 2 clinical groups till 45 persons in each. For an induction ovulation the patients of both groups nominated klostilbegit on a standard technique, but in the second group have carried out preliminary correction of processes hyperplasia in endometrium in by purpose primolut-nor. The offered method of preparation of the women with endocrine sterility in a combinationwith with hyperplasia of endometrium promoted increase of percent( of approach of pregnancy from 33,6 % up to 62,2 % and decrease of spontaneous abortions in term up to 12 week from 37,5 % up to 14,2%.

**KEY WORDS:** primolut-nor, endocrine sterility, hyperplasia of endometrium, stimulation of ovulation

## ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Хворостов Е.Д., Цивенко А.И., Бычков С.А.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

За период с 1994 года в клинике прооперировано 1486 больных с хроническим и острым калькулёзным холециститом в возрасте от 18 до 78 лет. Из них 312 больных ранее перенесли операции на органах брюшной полости. Освещены особенности оперативного лечения этой группы больных, в частности, выполнение видеолапароскопической холецистэктомии. В работе обоснованы возможность и целесообразность выполнения видеолапароскопической холецистэктомии у больных ранее перенесших операции на органах брюшной полости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый и хронический калькулёзный холецистит, видеолапароскопическая холецистэктомия, операции на органах брюшной полости

Желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространённых заболеваний, причём растёт количество больных, ранее перенесших различные вмешательства на органах брюшной полости [1, 2]. В последние годы методом выбора хирургического лечения калькулёзного холецистита, безусловно, является видеоэндоскопическая холецистэктомия [3]. Количество больных, перенесших данное вмешательство неуклонно растёт и доказывает его преимущество над традиционной холецистэктомией, так как адаптационные и реабилитационные показатели у этих пациентов приходят к норме в более короткие сроки после операции [3, 4].

Целью данного исследования является показать возможность применения видеолапароскопической холецистэктомии в лечении хронического и острого калькулёзного холецистита у больных, ранее перенесших операции на органах брюшной полости.

За период с 1994 года нами прооперировано 1486 больных с хроническим и острым калькулёзным холециститом. Возраст больных был от 18 до 78 лет. Из них у 312 больных в анамнезе были различные хирургические вмешательства на органах брюшной полости, что составило 21 % от общего количества больных. Эти больные распределялись следующим образом: перенесшие аппендэктомию – 176, операции на органах малого таза – 87, грыжесечение по поводу пупочной грыжи – 34, операции на желудке – 13 и после острой спаечной кишечной непроходимости, осложнённой разлитым серозно-фибринозным перитонитом – 2.

Что касается проведения видеоэндоскопической холецистэктомии у больных, перенесших операции на нижних этажах брюш-

ной полости, а именно, аппендэктомию и операции на органах малого таза, то хирургическая тактика, как правило, не претерпевала существенных изменений. Троакары количеством от 4 до 5 вводились в типичных точках. Через умбиликальное кольцо вводился порт для видеокамеры для осуществления видеоконтроля последующих манипуляций.

В случае, когда пациенты ранее перенесли операции на верхних этажах брюшной полости, и была высокая вероятность выраженного спаечного процесса в зоне операции [5], мы прибегали к следующей тактике. У больных, перенесших вмешательства по поводу пупочной грыжи, выполнялась микролапаротомия (разрез до 3 см.) выше послеоперационного рубца и правее на 2-2,5 см. срединной линии. А у лиц, перенесших операции на желудке и по поводу спаечной кишечной непроходимости, и имеющих послеоперационный рубец от мечевидного отростка до лобка и рубцы в местах проведения дренажей, микролапаротомия выполнялась в правом подреберье, в точке проекции желчного пузыря. После этого проводилась визуальная и пальцевая ревизия входа в брюшную полость, вводился порт для телекамеры, и накладывались герметизирующие швы на апоневроз и мышцы для адекватного наложения карбоксиперитонеума. В дальнейшем проводилась тщательная ревизия верхнего этажа брюшной полости, вводился 10 мм. порт правее срединной линии под контролем видеокамеры. Рассекались спайки между кишечником, большим сальником, печенью и париетальной брюшиной. Таким образом, зона операции освобождалась от спаечного процесса и вводился троакар через пупок или место, максимально к нему приближён-

ное. Дальнейший ход операции практически не имел никаких особенностей. Но у 6 больных, ранее перенесших операции на верхних этажах брюшной полости и имеющих выраженный спаечный процесс, извлечение желчного пузыря выполнялось через 3 см. микролапаротомный доступ в правом подреберье.

Послеоперационный период, время пребывания в стационаре и реабилитационные показатели у больных этой группы практически не отличались от таковых у лиц, перенесших видеолaparоскопическую холецистэктомию и не имевших в анамнезе операций на органах брюшной полости.

**ВЫВОДЫ:** данное исследование показывает возможности видеоэндоскопической холецистэктомии и доказывает целесообразность её применения у лиц, страдающих хроническим и острым калькулёзным холециститом, ранее перенесших различные хирургические вмешательства на органах брюшной полости.

Данное оперативное вмешательство имеет все преимущества над традиционной холецистэктомией, так как все послеоперационные и реабилитационные показатели у больных практически ничем не отличаются от характеристик пациентов, перенесших такое же вмешательство, но не имевших в анамнезе операций на органах брюшной полости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беркоу Р. Руководство по медицине. - М.: Медицина, 2-х томах. - 1997. - 1917 с.
2. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости (под ред. Савельева В.С.). - М.: Медицина, 1986. - 607 с.
3. Кочнев О.С., Шаимарданов Р.Ш., Малков И.С. и др. // Хирургия, 1996. - № 2. - С. 17-19.
4. Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д., Мовчун А.А. // Хирургия, 1991. - № 6. - С. 130-131.
5. Гатаулин Н.Г. Послеоперационная спаечная болезнь брюшины. - Уфа: Башкирское книжное изд-во, 1978. - 360 с.

## ВІДЕОЕНДОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ У ХВОРИХ, ЯКІ РАНІШЕ ПЕРЕНЕСЛИ ОПЕРАЦІЇ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Хворостов С.Д., Цівенко А.І., Бичков С.О.  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

## РЕФЕРАТ

Починаючи з 1994 року, у клініці було прооперовано 1486 хворих на хронічний та гострий калькульозний холецистит віком від 18 до 78 років. З них 312 хворих раніше перенесли операції на органах черевної порожнини. Висвітлені особливості оперативного лікування цієї групи хворих, зокрема виконання відеолaparоскопічної холецистектомії. У статті обґрунтовані можливість та доцільність виконання відеолaparоскопічної холецистектомії у хворих, які раніше перенесли операції на органах черевної порожнини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий та хронічний калькульозний холецистит, відеолaparоскопічна холецистектомія, операції на органах черевної порожнини

## VIDEOLAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS SUBJECTED TO OPERATIONS ON ORGANS OF THE ABDOMINAL CAVITY IN THE EARLIER PERIOD

Khvorostov E.D., Tsivenko A.I., Bychkov S.A.  
Kharkov National V.N. Karazin University

---

## SUMMARY

For the period from 1994 year 1486 patients with chronic and acute calculous cholecystitis aged from 18 to 78 years old were operated in the hospital. 312 patients of them were subjected to operations on organs of the abdominal cavity in the earlier period. Peculiarities of the operative treatment in this group of patients are elucidated in the article, particularly carrying out of the videolaparoscopic cholecystectomy. Au-

thors based possibility and expedientness of fulfilment of videolaparoscopic cholecystectomy in patients subjected to operations on organs of the abdominal cavity earlier.

**KEY WORDS:** acute and chronic calculous cholecystitis, videolaparoscopic cholecystectomy, operations on organs of the abdominal cavity

## ULTRASOUND AND COMPUTER TOMOGRAPHY IN STAGING OF PANCREATIC CARCINOMA IN PATIENT WITH CHRONIC PANCREATITIS

Vakulenko I.P., Momot N.V., Savchenko E.A.  
Donetsk Medical University

---

### SUMMARY

The aim of present work was to determine the possibility of ultrasound and computed tomography in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma in combination with chronic pancreatitis. Reliable criteria of pancreatic tumor are the following indirect signs: tumor extension to adjacent structures, lymph node involvement and distant metastases. Only interventional procedure with morphological assessment are valuable methods in diagnosis of pancreatic carcinoma in connection with chronic pancreatitis.

**KEY WORDS:** chronic pancreatitis, pancreatic carcinoma, ultrasound, computed tomography

### INTRODUCTION

At present time statistically and clinically proved that chronic pancreatitis is the source disease for developing pancreatic carcinoma. Pancreatic carcinoma occurs in 2-3% of patients with chronic pancreatitis [6,7,8]. Chronic pancreatitis is characterized by expressed displastic and disregenerated changes which lead to arising pancreatic tumor [2, 5, 7].

In Western countries pancreatic carcinoma accounts for 22% of the death due to malignant neoplasms of digestive system. This disease has an extremely poor prognosis: generally less than 20% of the patients survive during the first year and only 3% alive up to 5 years [3, 4, 8]. The radical treatment for pancreatic carcinoma is surgery. Therefore, early diagnosis and assessment of tumor resectability are important to achieve a successful treatment [1, 2, 5, 8].

The purpose of our investigation was: to determine the possibility of ultrasound and computed tomography in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma in combination with chronic pancreatitis.

### MATERIALS AND METHODS

58 patients with pancreatic carcinoma developed on the basis of chronic pancreatitis were studied by ultrasound (US), computed tomography (CT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in combination with CT. The studied population consisted of 34 males and 24 females (age range 34-82). CT-examination was performed with oral administration of the water-soluble contrast material and intravenous injection of contrast medium. The final diagnosis of pancreatic carcinoma arising from chronic pancreatitis was confirmed by percutaneous biopsy performed under US and CT control in 16 cases and by surgical explora-

tion in 42 cases. CT-, US- and ERCP-results were compared with histopathological findings.

### RESULTS AND DISCUSSION

60% of pancreatic carcinomas located in the pancreatic head, 22% - in the body-tail region, 18% affected the entire pancreas.

Such diagnostic criteria as tumor location, size and density, involvement of pancreatic and biliary ducts, presents of local tumor extension, vessels encasement, lymph nodes and distant tumor metastases were described in examination protocol. Dependence of metastatic ways from location and size of pancreatic carcinoma were analyses. US and CT-symptoms which indicated to chronic pancreatitis were calcifications within the pancreatic parenchyma and stones within the dilated excretory system, pseudocysts, atrophy of pancreas. Pancreas edema, peripancreatic exudation, necrotic areas considered as criteria of activity of chronic inflammatory process.

The diagnosis of pancreatic carcinoma was based on totality of signs. Solid tumor appeared by the presence of soft-tissue masses and segmental enlargement of pancreas in 53,5%. Inhomogeneous hypodensive zones within suspected tumor were not specific for carcinoma, because it may mimic chronic pancreatitis. The differentiation between tumor's necrosis and pseudocysts arising secondary to chronic pancreatitis was performed with the help of intravenous contrast administration.

In cases of diffuse pancreatic enlargement it was necessary to differ carcinoma from chronic pancreatitis in acute stage. The tumor enlargement of pancreas unlike chronic inflammatory process was stable during two weeks after beginning of effective conservative treatment in our series.

15,5% of patients had US and CT symptoms of chronic pancreatitis in acute stage. Tumor



lesion was detected by areas of hyperattenuation which appeared after contrast injection in 5 of this cases. In 4 patients pancreatic carcinoma were diagnosed only by surgical exploration.

Malignant cystic pancreatic tumor (cystadenocarcinoma), detected in 31,0% of patients, was identified by the presence of multilocular cysts or conglomerate of cysts with irregular thick walls and septa and soft-tissue masses within. Cyst walls, septa and vascularized soft-tissue structures enhanced after contrast-media injection. Benign pseudocyst were found in 8,6%. It had regular shape, thin walls and homogenous liquor contents.

The sensitivity of US and CT in detecting pancreatic carcinoma in combination with chronic pancreatitis was 78,2% and 87,4%, specificity – 66,5% and 72% accordingly. Tumor smaller than 2 cm was not found in 3 patients.

Bile or pancreatic duct dilatation were present in 48,3% cases. The type of dilatation of the main pancreatic duct considered as criteria for differential diagnosis between pancreatic carcinoma and chronic inflammatory processes. ERCP in combination with CT provided information about the cause of pancreatic duct dilatation. Abnormalities revealed by this study included pancreatic tumors, pancreatic ductal strictures and gallstones in chronic pancreatitis.

ERCP in combination with CT demonstrated changes in secondary pancreatic ductal branches, that usually cannot be visualized by US and CT. Irregular dilatation of pancreatic duct which often consisted of retention cysts was typical for chronic pancreatitis. Abrupt termination or irregular stenosis of the pancreatic or common bile duct were interpreted as pancreatic carcinoma. It was highly specific (98,0%) but poorly sensitive (54,2%) criteria of pancreatic carcinoma.

If the stenosis of main bile or pancreatic duct were not clearly malignant, an analysis of secondary ducts caliber was performed. In particular, the visualization of secondary ducts and its saccular dilatation was considered as criteria for benign lesions.

Staging of pancreatic neoplasm were generally performed by CT. Pancreatic cancer tends to rapidly involve the adjacent structures by direct extension due to destruction of gland fibrous capsule. Local tumor spreading often occur at the time of diagnosis.

The local tumor peripancreatic extension was observed in 38,0% of cases. The posterior tumor spreading was more frequent. Tumor peripancreatic extension differed from peripancreatic inflammatory infiltration by good correlation between increase of tumor density after contrast enhancement in comparison of inflammatory infiltration and exudation.

55,2% of cases were determined as unresectable disease because of vessels encasement. Usually invasion of major arteries and veins considered as a contraindication to resection. Arterial involvement was demonstrated on US and CT by non-cleared differentiation of the vessels on background of tumor infiltration or by soft-tissue masses surrounding the vessel. Venous involvement was diagnosed because of the venous collaterales or varicies presence that was better revealed by US. Generally in venous encasement included the portal, splenic and superior mesenteric veins.

CT-signs of tumor spreading into stomach and duodenum were found in 13,8% of patients. Extension of pancreatic neoplasm into lesser sac was obtained in 13,8% cases, posterior gastric wall - in 10,3%, duodenum - in 5,2%. CT-criteria of stomach invasion were the irregular thickening and ulceration of the gastric wall and presence of soft-tissue masses in gastric lumen. Duodenal invasion was characterized by its obstruction and circular thickening of duodenal wall. The extension of pancreatic carcinoma was reliable diagnosed by CT due to the possibility of visualization of gastric and duodenal wall and intraluminal tumor growth.

Sensitivity of US and CT in evaluation of local tumor spreading was 78,6% and 85%, specificity – 84,1% and 91,0% accordingly. Method was especially specific in the diagnosis of biliary or vascular involvement.

If lymph node metastasis were presented a radical resection was abandoned in favor of a palliative procedure. Lymph node metastases were found in 18% of patients.

Tumor staging and assessment of resectability depended from regional or distant lymph node involvement. N1-stage included involvement of peripancreatic, pancreaticoduodenal, proximal mesenteric, along the common bile duct, along the pancreatic tail, in the splenic hilum (in body or tail tumors only), coeliacal (in head tumors only) lymph nodes. This nodes were found in 15,5% of patients.

Involvement of paraaortic, parasplenic, along the pancreatic tail (in carcinoma of the head), coeliacal (in carcinoma of the body or tail), considering as distant metastases (M1-stage), were found in 5,3% of cases.

The enlargement of lymph node more than 2,0 cm, multiple lymph node involvement and their margining into conglomerates were considered as highly specific for carcinoma metastasis. Lymph node with size from 0,8 to 2,0 cm were considered as suspected for tumor involvement, however it was impossible to exclude inflammatory lymphadenopathy.

Sensitivity of US and CT in detecting lymph nodes metastases was 74,0% and 78,2%, speci-

ficity –84,0% and 89,9% accordingly.

Metastases to distant organs were found in 10,3% patients: liver - in 3,5%, peritoneum - 5,2%, lungs - 1,7%. Liver metastases in majority of cases were multiple.

Conclusion: There are significant diagnostic difficulties in detecting pancreatic carcinoma in patients with chronic pancreatitis. Reliable crite-

ria of pancreatic tumor are the following indirect signs: tumor extension to adjacent structures, lymph node involvement and distant metastases. Only interventional procedure with morphological assessment are valuable methods in diagnosis of pancreatic carcinoma in connection with chronic pancreatitis.

## REFERENCES

1. Власов П.В., Котляров П.М. // Вестн. Рентгенол. и радиол.- 1995.- № 3.- С. 6-13.
2. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. - М.: Медицина. - 1985. -367 с.
3. Патютко Ю.И., Котельникова А.Г. // Российский журнал гастроэнтерологии, колопроктологии.- 1998.- Т.VII, № 5.- С.67-72.
4. Catalano C., Pavone P., Larghi A., et. al. // Europ. Radiol. Springer-Verlag, 1998. - Vol. 8, № 3. - P. 428-434.
5. De Machio A., Vanzulli A., Sironi S., et al. // Radiology. - 1991.- Vol. 179, № 1. - P. 95-99.
6. Karasawa E., Goldberg H.I., Moss A.A., et.al. // Radiology 1983. - Vol. 148, № 2. - P. 489-93.
7. Luetmer P.H., Stempens D.H., Ward E.M. // Radiology. - 1989. - Vol. 171, № 2. - P. 353-7.
8. Warshaw A.L., Fernandez-Dell Castillo C. // New Engl. J.Med. - 1992. - № 326. - P. 455-465.

## УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ І КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ У ДІАГНОСТИЦІ СТАДІЙ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Вакуленко І.П., Момот Н.В., Савченко Е.А.  
Донецький медичний університет

---

### РЕЗЮМЕ

Вивчалися можливості ультразвукового дослідження (УЗД) і комп'ютерної томографії (КТ) у діагностиці раку підшлункової залози у сполученні з хронічним панкреатитом та визначенням стадії пухлинного процесу. Діагностичними критеріями пухлини встановлені: локальна пухлинна інвазія в навколишні органи і структури, метастазування у лімфатичні вузли, окремі метастази. Тільки пункційна біопсія під контролем УЗД і КТ є цінним методом діагностики злоякісних пухлин підшлункової залози на фоні хронічного панкреатиту.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, ультразвукове дослідження і комп'ютерна томографія

## УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИСЛЕДОВАНИЕ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИЙ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Вакуленко И.П., Момот Н.В., Савченко Е.А.  
Донецкий медицинский университет

---

### РЕЗЮМЕ

Изучались возможности ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) в диагностике рака поджелудочной железы в сочетании с хроническим панкреатитом и определении стадии опухолевого процесса. Диагностическими критериями опухоли были: локальная опухолевая инвазия в окружающие органы и структуры, метастазирование в лимфатические узлы, отделенные метастазы. Только пункционная биопсия под контролем УЗИ и КТ является ценным методом диагностики злокачественных опухолей поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, ультразвуковое исследование и компьютерная томография

## У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СОЧЕТАНИЕ МЕТОПРОЛОЛА И КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ В СУММАРНО МЕНЬШИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Яблучанский Н.И., Каменская Э.П.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,

Центральная клиническая больница № 5, Харьков

### РЕЗЮМЕ

Изучена клиническая эффективность комбинации бетаблокаторов и ангибиторов АПФ в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 72 пациента в возрасте 27-68 лет ( $47 \pm 6,97$ ) с умеренной АГ давностью  $7,4 \pm 5,2$  года. Все пациенты были разделены на 3 группы. В группе 1 (27 человек) проводилась монотерапия комбинированной формой эналаприла с гидрохлортиазидом 2 т в сутки в 2 приема и в группе 2 (10 человек) использовался метопролол в дозе 100 мг/сут в 2 приема. В группе 3 изучена эффективность комбинации этих препаратов, каждый из которых назначался 1 раз в сутки. Исследование variability сердечного ритма (VCR) проводилось с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000". Оценивались общая мощность спектра VCR ( $TP, мс^2$ ), как мера общей мощности нейрогуморальной регуляции, мощности спектра в областях (доменах) очень низких ( $VLf, мс^2$ ), низких ( $LF, мс^2$ ) и высоких ( $HF, мс^2$ ) частот, отражающих гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния, отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей, как показатель симпатовагального баланса ( $LF \setminus HF$ , безразм.). По исходному значению  $TP$  пациенты каждой из групп условно разделялись на подгруппы с удовлетворительной ( $TP > 1000 мс^2$ ) и низкой ( $TP < 1000 мс^2$ ) мощностью регуляции. Эффективность лечения в каждой из групп оценивалась по его результатам в подгруппах с разным исходным состоянием регуляции. Достоверность различий определялась с использованием критерия Стьюдента для 95% доверительного интервала. Показано положительное влияние блокаторов АПФ и бета-блокаторов не только на динамику артериального давления, но и состояние нейрогуморальной регуляции. Положительное влияние на системы регуляции проявляется как общим ростом мощности регуляции, так и улучшением в балансе ее ветвей, прежде всего, со стороны симпатовагального звена. Комбинация препаратов позволяла достичь более значимого клинического результата в суммарно меньших дозах и делала лечение экономически более выгодным.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, variability сердечного ритма, эналаприл малеат, метопролол

### ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) в своем происхождении и клинических проявлениях прежде всего определяется нарушениями систем нейрогуморальной регуляции [1, 3, 4]. Падение мощности и дисбаланс в ветвях регуляции прогностически неблагоприятны нестабильным развитием АГ с риском развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и даже внезапной смерти [2, 6, 7].

Оптимизация состояния регуляторных систем поэтому становится такой же детерминантой лечения больных, как и стабилизация артериального давления [2, 8]. Задача решается благодаря внедрению в клинику

технологии variability сердечного ритма (VCR) – неинвазивного метода исследования состояния гуморальной и вегетативной нервной регуляции [2, 9]. Именно с этой технологией стал возможным и на сегодня во многих отношениях осуществлен пересмотр гипотензивных препаратов в отношении их позитивных влияний на регуляторные системы. Первый ряд препаратов, в дополнение к стойкому гипотензивному эффекту гармонизирующих регуляцию, составляют бета-блокаторы и ингибиторы АПФ [1, 4, 10].

Задача настоящего исследования состояла в оценке клинической эффективности комбинации этих препаратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 72 пациента (32 мужчин и 40 женщин) в возрасте 27-68 лет ( $47 \pm 6,97$ ) с умеренной АГ давностью  $7,4 \pm 5,2$  года. У 58 в анамнезе отмечались гипертонические кризы, 43 имели сопутствующую хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и 7 перенесли крупноочаговый ИМ 3-5 летней давности. Практически все (70) имели умеренные проявления мочекаменной болезни. Среднее АД в анамнезе составляло  $146,57 \pm 14,1/89,4 \pm 7,28$  мм рт.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Первые две - группы сравнения. В группе 1 (27 человек) проводилась монотерапия комбинированной формой эналаприла с гидрохлортиазидом (ЭНАП-НЛ, КРКА) 2 т в сутки в 2 приема и в группе 2 (10 человек) использовался метопролол (КОРВИТОЛ, BERLIN-CHEMIE) в дозе 100 мг/сут в 2 приема. В группе 3 изучена эффективность комбинации этих препаратов, каждый из которых назначался 1 раз в сутки. Результаты лечения оценивали через 3 недели от начала приема лекарственных препаратов. В качестве дополнительной терапии вне противопоказаний пациенты принимали дезагреганты (аспирин 125 мг/сут).

Всех пациентов обследовали по одному клинико-инструментальному плану, включающему определение холестерина, оценку уровней глюкозы, мочевины, креатинина в крови. Внутрисердечную гемодинамику и структурно-функциональные показатели миокарда изучали методом эхокардиографии (ALOKA SSD 630). До и после терапии проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (АО ЗТ Инкарт, КТ-400, С.Петербург.) и АД (АО ЗТ Сольвейг, версия 2.0, Киев.). Исследование ВСП проводилось с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000" всегда в одно и тоже время после 5 минут отдыха в положении лежа и при свободном дыхании. Анализ 5 минутного отрезка ЭКГ проводился с помощью метода быстрого преобразования Фурье. За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на ВСП. До и после лечения оценивались общая мощность спектра ВСП ( $TP, мс^2$ ), как мера общей мощности нейрогуморальной регуляции, а также мощности спектра в областях (доменах) очень низких ( $VLF, мс^2$ ), низких ( $LF, мс^2$ ) и высоких ( $HF, мс^2$ ) частот, отражающих, соответственно, гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния в общей регуляции, а также отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей, как показатель симпатовагального баланса ( $LF/HF, безразм.$ ) [2, 9].

По исходному значению  $TP$  пациенты каждой из групп условно разделялись на 2 подгруппы: с удовлетворительной ( $TP > 1000 мс^2$ ) и низкой ( $TP < 1000 мс^2$ ) мощностью нейрогуморальной регуляции. Эффективность лечения в каждой из групп оценивалась по его результатам в подгруппах с разным исходным состоянием регуляции. По количеству пациентов и исходному уровню артериального давления эти подгруппы были сопоставимыми. Однако во вторые подгруппы «попадали» пациенты большего возраста, с ИБС и перенесенным ИМ в анамнезе.

База данных по полученным результатам формировалась в Excel for Windows. В обработке результатов использовалась параметрическая статистика. Для каждого из показателей рассчитывались математическое ожидание ( $M$ ) и его стандартное отклонение ( $sd$ ). Достоверность различий определялась с использованием критерия Стьюдента для 95% доверительного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект во всех трех группах пациентов оказался одинаковым как в случаях удовлетворительной, так и низкой исходной мощности регуляции (табл. 1, 2). Сочетание препаратов позволяло достигать его при меньших суммарных дозах. Удавалось одинаково результативно понизить как систолическое, так и диастолическое артериальное давление.

У пациентов с удовлетворительной исходной мощностью регуляции (табл. 1) в первых двух группах под влиянием терапии она понижалась и в третьей – возрастала. Во всех случаях эти влияния, однако, должны быть расценены как регуляторные, так как в итоге мощность регуляции стремилась к среднему оптимальному уровню. В группе 3 в результате лечения отмечен более высокий уровень баланса в ветвях регуляции. В группе 1 в финале лечения установлено дальнейшее смещение симпатовагального баланса в сторону симпатического звена.

У пациентов с исходно низкой мощностью регуляции терапия повышала ее (табл. 2). Может показаться, что степень этого повышения была принципиально разной в разных группах больных. Из таблицы видно, что наиболее высокая она в группе 1, несколько меньше в группе 3 и наиболее низкая в группе 2. На самом деле степень повышения регуляции реально во всех группах примерно одинакова. Это связано с тем, что у отдельных больных из групп 1, 3 имело место весьма существенное повышение мощности регуляции, что контролируется более высо-

кими в них по сравнению с группой 2 значениями стандартного отклонения (sd). Данные следует трактовать как высокую чувствительность отдельных больных к блокаторам АПФ с выраженным повышающим мощностью регуляции эффектом. Терапия бе-

та-блокаторами и их комбинацией с ингибиторами АПФ обладала теми преимуществами перед чистым назначением ингибиторов АПФ, что дополнительно проявлялась некоторой нормализацией симпатовагального баланса.

**Таблица 1**  
**Артериальное давление и ВСР у больных АГ с удовлетворительной мощностью регуляции до и после терапии (М, sd)**

Показатели	Группы больных					
	1		2		3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	178.0 18.9	130.3 7.9*	181.3 6.3	134.2 0.6*	188.1 19.2	132.7 9.9*
ДАД, мм рт. ст.	103.9 9.7	83.64 4.35*	94.6 3.2	88.3 7.5	107.6 1.9	85.45 4.3*
TP, мс <sup>2</sup>	2226 1113	1941 1700	10018 7880	5044 952*	1699 745	2030 168*
Vlf, мс <sup>2</sup>	1144 54	943 79	3784 2396	1157 697*	1059 570	1256 780*
Lf, мс <sup>2</sup>	565 254	493 443*	3842 2770	1652 1507*	433 209	552 445*
Hf, мс <sup>2</sup>	517 527	487 551	2389 2027	1596 178*	207 90	237 45
L/H, безразм.	2.8 1.5	3.2 2.5	2.8 1.9	2.6 1.7	2.2 1.0	2.1 0.6

Примечание: \* - против исходных значений P<0,05

**Таблица 2**  
**Артериальное давление и ВСР у больных АГ с низкой мощностью регуляции до и после терапии (М, sd)**

Показатели	Группы больных					
	1		2		3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	186.1 22.3	130 7.3*	173.2 11.8	131.7 7.2*	190 22.3	137.0 9.7*
ДАД, мм рт. ст.	109.2 8.5	83.5 4.1*	97 3.4	83.4 5.1	110.1 10.4	87.0 5.1*
TP, мс <sup>2</sup>	474 187	1558 1610*	349 131	594 374*	515 265	842 561*
Vlf, мс <sup>2</sup>	287.4 131.8	938.7 932.8*	190.8 102.4	364.9 295.6*	289.4 162.9	444.6 273.4*
Lf, мс <sup>2</sup>	129.6 43.7	399.6 415.6*	125.6 70.9	144.5 74.8	158.4 82.8	283.5 230.4*
Hf, мс <sup>2</sup>	56.8 28.9	220.9 261.1*	39.9 15.7	71.6 35.7*	67.2 47.1	112.6 87.5*
L/H, безразм.	2.9 1.4	3.0 1.5	2.7 1.2	2.5 1.4	3.3 1.5	2.8 1.2*

Примечание: \* -против исходных значений P<0,05

Положительное влияние блокаторов АПФ и бета-блокаторов не только на динамику артериального давления, но и состояние нейрогуморальной регуляции хорошо известно [2, 7]. Более сильным его считают у бета-блокаторов [1, 10]. Наши исследования не только подтверждают эффективность в дополнение к гипотензивному регуляторного влияния этих препаратов, но и возможность достижения значимого терапевтического эффекта в суммарно меньших фармацевтических дозах. Положительное влияние на системы регуляции проявляется как общим ростом мощности регуляции, так и улучшением

в балансе ее ветвей, прежде всего, со стороны симпатовагального звена. Что касается изученной комбинации препаратов, результаты их влияния на регуляторные системы наиболее весомыми оказались в случаях исходно более низкой мощности регуляции, что позволяет делать более оптимистические прогнозы. Высокая индивидуальность реакций отдельных больных на гипотензивную терапию, в том числе комбинацией препаратов, показывает целесообразность персонализированного подхода к лечению больных.

В целом следует полагать, что комбинация бетаблокаторов и ингибиторов АПФ не

тільки дозволяє досягти більш значимого клінічного результату в веденні больних с артеріальною гіпертензією, но и делает

лечение в силу этих же обстоятельств экономически более выгодным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. // Терапевт. Арх. - 1997 - №3. - С. 55-58.
2. Яблунчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. ЧНИПФ "Будень", Донецк, 1997. - 192 с.
3. Alicandri C., Fariello R., Boni E et al. // J. Hypertens Suppl. 1985. - Suppl 3, №3. - P. 117-119.
4. Campelo M., Polonia J., Serrao P. et al. // Cardiol. - 1996. - Vol.87, №5. - P. 402-408.
5. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R et al. // J. Hypertens 1988. - Vol.6, №9. - P. 711-717.
6. Huikuri HV., Ylitalo A., Pikkujamsa SM. et al. // Am. J. Cardiol. 1996. - Vol.77, №12. - P. 1073-1077.
7. Piccirillo G., Munizzi MR., Fimognari FL et al. // Int. J. Cardiol 1996. - Vol.53, №3. - P. 291-298.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
9. Wolk R., Kulakovski P., Ceremuzynski L. // J. Hum. Hypertens 1996. - Vol.10, №5. - P. 327-32.

## У ХВОРИХ З ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПОЄДНАННЯ МЕТОПРОЛОЛА І КОМБІНОВАНОЇ ФОРМИ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА З ГІДРОХЛОРТИАЗІДОМ У СУМАРНО МЕНШИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ДОЗАХ ДОЗВОЛЯЄ ДОСЯГНУТИ БІЛЬШОГО КЛІНІЧНОГО ЕФЕКТУ

Яблунчанський М.І., Каменська Е.П.  
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,  
Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

## РЕЗЮМЕ

Вивчена клінічна ефективність комбінації бетаблокаторів і ангібіторів АПФ у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Обстежено 72 пацієнти віом 27-68 років ( $47.97 \pm 5.2$ ) з помірною АГ давниною  $7.45 \pm 5.2$  роки. Усі пацієнти були поділені на 3 групи. У групі 1 (27 осіб) проводилася монотерапія комбінованим препаратом еналаприла малеата з гідрохлортиазідом 2 т. на добу в 2 прийоми і в групі 2 (10 осіб) використовувався метопролол у дозі 100 мг/доб в 2 прийоми. В групі 3 вивчена ефективність комбінації цих препаратів, кожний з яких призначався 1 раз на добу. Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводилося за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab 2000". Оцінювалася загальна потужність спектра ВСР ( $TP, ms^2$ ), як міра загальної потужності нейрогуморальної регуляції, потужності спектра у зонах (доменах) дуже низьких ( $VLF, ms^2$ ), низьких ( $LF, ms^2$ ) і високих ( $HF, ms^2$ ) частот, що відбивають гуморальні, симпатичні і парасимпатичні впливи, відношення потужностей низькочастотної і високочастотної зон як показник симпатовагального балансу ( $LF/HF$ , безразм.). За початковим значенням  $TP$  пацієнти кожної з груп умовно поділялися на підгрупи з задовільною ( $TP > 1000 ms^2$ ) і низькою ( $TP < 1000 ms^2$ ) потужністю регуляції. Ефективність лікування в кожній із груп оцінювалася за його результатами в підгрупах із різним вхідним станом регуляції. Вірогідність відмінностей визначалася з використанням критерію Стьюдента для 95% довірчого інтервалу. Показано позитивний вплив блокаторів АПФ і бета-блокаторів не тільки на динаміку артеріального тиску, але і стан нейрогуморальної регуляції. Має місце зростання потужності регуляції і поліпшення балансу її гілок, передусім, з боку симпатовагальної ланки. Комбінація препаратів дозволяє досягнути більш значущого клінічного результату в сумарно менших дозах і робить лікування економічно більш вигідним.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, еналаприл малеат, метопролол

# COMBINATION OF METAPROLOL AND CONJUNCTIVE FORM OF ENALAPRIL MALEAT AND HYDROCHLOTHIAZIDE IN SMALLER DOSES ALLOWS ACHIEVING BETTER PHARMACOTHERAPEUTICAL EFFECT IN MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS

Yabluchansky N.I., Kamenskaya E.P.

Kharkov National V.N. Karazin University, Central Clinical Hospital № 5, Kharkov

---

## SUMMARY

The object of the present study was to evaluate the clinical effectiveness of the beta-blockers and ACE-inhibitors treatment of hypertension patients. The group of patients included 72 persons aged from 27 to 68 ( $47\pm 6,97$ ) with a moderate hypertension remaining for  $7,4\pm 5,2$  years. All patients were divided into 3 groups. The first group (27 patients) received monotherapy of the conjunctive form of enalapril and hydrochlorothiazide (2 tablets twice a day), the second group (10 patient) was getting metoprolol (100 mg/day twice a day). The third group of patients received both medications simultaneously once a day. Heart rate variability was obtained by using "Cardiolab 2000" device. The total power of spectrum (TP,  $ms^2$ ) was evaluated as a measure of the total neuro-humoral regulation. Power of spectrum in the very low (VLF,  $ms^2$ ), low (LF,  $ms^2$ ) and high (HF,  $ms^2$ ) frequency areas reflected the humoral, sympathetic and parasympathetic influences correspondently. The low and high frequency areas ratio was obtained as an index of the sympatho-vagal balance (LF\HF). According to the TP value obtained in the baseline the patients were divided into the sub-groups with a satisfactory ( $TP > 1000 mc^2$ ) and low ( $TP < 1000 mc^2$ ) power of the total regulation. The treatment effectiveness in each group was evaluated by comparing its results in sub-groups with different basal regulation status. The reliability of the discrepancies was obtained by using the Student criterion for 95% confiding interval. Positive influence of the ACE inhibitors and beta-blockers was observed not only in the arterial pressure dynamics but also in the neuro-humoral regulation status. The optimising influence on the regulation systems became apparent not only as a growth of the total regulation but also as normalization of its branch balance (first of all the sympatho-vagal balance). The combined therapy provided more pronounced clinical result with smaller doses then the regular therapy. It also made the treatment less expensive.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, heart rate variability, enalapril maleat, metoprolol



Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 494/2000

**МЕДИЦИНА**

Випуск 1

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Савченко В.М.*

Підг. до друку 2000 р. Формат 70x108/16  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Ум. друк. арк. 11,8. Обл.-вид. арк. 14,7.  
Тираж 200 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

ООО „Стас”. 61002, м. Харків, вул. Дарвіна, 8

**ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ  
ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ ім. В.Н. КАРАЗІНА**

**Яких спеціалістів готуємо**

Спеціалістів з лікувальної справи (сертифікат НД-III № 214677 від 13.04.99 - спеціальність 6.1101 Медицина, 7.110101 "Лікувальна справа")

**На яких умовах, де і ким можуть працювати випускники**

З лікувальної справи після інтернатури в медичних закладах за всіма лікарськими спеціальностями, за винятком стоматології та гігієни

**Переваги класичного університету**

Університет пропонує студентам факультету можливість паралельно отримати ще одну вищу університетську освіту з адміністративного менеджменту, психології, інформатики, прикладної фізики, іноземних мов, тощо.

**Термін навчання**

З лікувальної справи – 6 років (з можливістю закінчення подовження навчання за лікувальною справою)

Інтернатура 1-2 роки в Харківській академії післядипломної освіти або аспірантура на факультеті.

**Вступні іспити**

За державним замовленням - математика - усно – 20 балів; Українська (російська) мова – диктант – залік.

За індивідуальним контрактом – комплексний іспит у формі співбесіди

**Ліцензований обсяг**

З лікувальної справи - 60 (10 за держзамовленням і 50 на умовах індивідуального контракту) осіб на рік

**Історичні корені та відродження**

Корені факультету - корені Університету. При відкритті у 1805 р. серед перших чотирьох мав відділення лікарських і медичних наук. Відділення перетворилося в медичний факультет, який проіснував 115 років. В 1934 р. університет відновився, але без медичного факультету. В 1992 р. з надбанням незалежності Україною на рішення Міністерства освіти університет розпочав підготовку лікарів. В березні 1993 р. відкрився факультет фундаментальної медицини.

**Адміністрація факультету**

**Декан - Яблучанський Микола Іванович, д.м.н., проф.**  
**Заступники декана:**

- з навчальної роботи - *Говаленкова Ольга Львівна*, к.м.н., доцент
- з фундаментальної підготовки - *Наумова Елла Олександрівна*, к.м.н., доцент
- з лікувальної роботи - *Цівенко Олексій Іванович*, к.м.н., асистент
- з наукової роботи - *Савченко Віктор Миколайович*, проф.
- з загальних та економічних питань - *Тягун Ірина Миколаївна*
- з виховної роботи – *Власова Наталя Прокопівна*

**Як нас знайти**

Адреса: 61077, м. Харків, пл. Свободи 4, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, факультет фундаментальної медицини.

**Розташування адміністрації:**

м. Харків, пр. Леніна 20, 4-й поверх, праве крило.  
Тел.: 8-0572-302455, 457450, Факс – 8-0572-302455,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)  
WEB-сторінка: <http://www-fundmed.univer.kharkov.ua>

**Факультет - реальна сила**

Викладають 20 докторів наук, професорів, 64 кандидатів наук, доцентів та викладачів. В аспірантурі 6 пошукачів. На шести курсах навчається 421 студентів, у тому числі 70 із закордонних країн.

**Кафедри**

- внутрішніх хвороб
- хірургічних хвороб
- педіатрії, акушерства і гінекології
- загальної і клінічної патології
- загальної і клінічної імунології і алергології
- комп'ютерних технологій і математичного моделювання в медицині

**Бази**

Власні, представлені всіма факультетами та науково-дослідними інститутами (лазерної біології і лазерної медицини, біології) університету, наукові і медичні установи міста: науково-дослідні інститути охорони здоров'я дітей і підлітків, дерматології та венерології, травматології і ортопедії, Дорожня клінічна лікарня №1, Центральна клінічна лікарня №5, лікувальні заклади Держинського району м. Харкова, Салтівське медичне містечко, Харківський гарнізонний госпіталь, інш. Плідне співробітництво факультет має з Харківською медичною академією післядипломної освіти, професорсько-викладацький потенціал якої залучений до клінічної підготовки майбутніх фахівців з медицини.

**Факультетська наука**

Наукові дослідження присвячені найсучаснішим проблемам теоретичної і клінічної медицини, носять комплексний характер і використовують переваги класичного університету. Приклади – медико-археологічні дослідження у співдружності з істориками, вивчення біомеханіки та автономної нервової регуляції кровообігу з математиками, органозберігаючі хірургічні технології з фізиками, інш. З 1995 р. видається науковий медичний журнал англійською мовою "School of Fundamental Medicine Journal", реорганізований з 2000 року в Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія «Медицина». Встановлені контакти з вченими і викладачами медичних факультетів університетів США, Німеччини, Австрії, Туреччини та інш. Факультет підтримує товариські відносини з колегами з Дніпропетровського і Московського університетів, медичними вузами і науково-дослідними інститутами України. Співробітники виконують дослідження за грантами Міжнародного наукового фонду, НАТО, та інш.

**По яких програмам навчаються студенти**

Стандартні програми МОЗ зі збільшенням навчальних годин на фундаментальну підготовку з математики і програмування на ЕОМ, фізики та інш. природничих предметів. Викладання повного обліку професійно-орієнтованих дисциплін передбачає спеціалізацію з менеджменту в охороні здоров'я, медичної психології, медичної біофізики, медичної біомеханіки, молекулярної біології, клінічної біохімії, клінічної генетики, клінічної імунології, клінічної мікробіології, клінічної фізіології, клінічної патології та інш. Факультет готує лікарів XXI століття!

**Чи маємо досвід випусків лікарів**

В 1998-2001 рр. відбулися чотири перші випуски. Випускники на державних іспитах показали високий рівень знань. До факультету надходять позитивні відгуки з медичних закладів, де працюють наші випускники.

**Ми пишаємося факультетом і університетом!**