

Заключение

Комплексное патоморфологическое исследование экспериментального остеоартроза, результаты статистической обработки полученных данных позволяют сделать следующие выводы:

1. Морфогенез экспериментального остеоартроза характеризуется определенными этапами изменений, прежде всего, в синовиальной оболочке и прилежащей соединительной ткани.

2. В первые 7 суток (1 этап морфогенеза) после повреждения наряду с минимальными альтеративными изменениями преобладают явления неангиогенеза в виде пролиферации капилляров и выход в перикапиллярные пространства иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов).

3. В период с 14 до 21 суток (2 этап морфогенеза) наряду со снижением количественных показателей капилляров отмечается значительное разрастание волокнистой соединительной ткани, которое приводит к формированию ложной суставной полости, ограниченной суставным хрящом, с одной стороны, и соединительной тканью, с дру-

гой. При этом размер ложной суставной полости приближается к размерам обычной, а на поверхности соединительной ткани имеются островки новообразованного хряща.

4. В период с 21 по 30 сутки после повреждения (3 этап морфогенеза) происходит заращение суставной полости соединительной тканью и деформация кости.

5. Таким образом, в морфогенезе экспериментального остеоартроза можно выделить три основных этапа: неангиогенеза, фибропластических изменений с формированием ложной суставной полости и деформации сустава с заращением ложной суставной полости. В морфогенезе экспериментального остеоартроза важную роль играют капилляры синовиальной оболочки и прилежащей к ней соединительной ткани с их непосредственным клеточным микроокружением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Насонова, В. А.* Фармакотерапия остеоартроза / В. А. Насонова, Е. С. Цветкова // *Лечащий врач*. — 2004. — № 7. — С. 22–24.
2. *Кудачков, Ю. А.* Патология человека / Ю. А. Кудачков. — Ярославль: Диапресс, 1997. — С. 58–61.

Поступила 02.05.2007

УДК 618.36 – 008.64: 615 – 275

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, УЛУЧШАЮЩИХ БИОЭНЕРГЕТИКУ КЛЕТКИ

Е. И. Лобан

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы приведены современные сведения о механизмах развития плацентарной недостаточности и возможностях ее лечения с помощью нового биорегулирующего средства — диавитола.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, диавитол

PLACENTARY INSUFFICIENCY: PROSPECTS OF APPLICATION PREPARATIONS IMPROVING BIOENERGETICS OF THE CELL

E. I. Loban

Gomel State Medical University

In the review of the literature modern data on mechanisms of development of placental insufficiency and opportunities of her treatment with the help new bioregular means — diavitole are resulted.

Key words: placental insufficiency, diavitole.

Введение

Осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания матери часто приводят к изменениям в плаценте, нарушая ее функцию, что ведет к формированию плацентарной недостаточности и, в свою очередь, отрицательно сказывается на состоянии плода. Плацентарная недостаточность — клинический синдром, обусловленный морфо-функциональными изменениями в плаценте и нарушением ее компенсаторно-приспособительных возможностей.

Нередким клиническим проявлением плацентарной недостаточности является задержка внутриутробного развития плода, его гипоксия и гипотрофия. В последние годы отмечается возрастание частоты рождения детей с признаками задержки внутриутробного роста. Последняя занимает четвертое место в структуре перинатальной смертности при задержке внутриутробного развития (в 4–10 раз выше, чем у детей с нормальной массой при рождении) [1, 10].

Плацентарная недостаточность включена в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти как основной диагноз патологического состояния плода и новорожденного [10]. Благодаря расширению диагностических возможностей для выявления нарушений функций плаценты, а также в связи с получением новых данных о механизмах регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности появилась возможность внести некоторые дополнения в вопросы патогенеза и тактики лечения плацентарной недостаточности [1].

Цель работы — показать возможности современного биорегулирующего средства диавитола в лечении плацентарной недостаточности.

В развитии плацентарной недостаточности основными и нередко первоначальными являются гемодинамические микроциркуляторные нарушения. Нарушения регуляции плацентарного кровотока, как правило, сочетанные. К ним относятся:

1) изменение маточного кровотока, проявляющееся: а) либо уменьшением притока крови к плаценте в результате гипотонии у матери (гипотония беременных, синдром сдавливания нижней полой вены или спазм маточных сосудов на фоне гипертензивного синдрома); б) либо затруднением венозного

оттока (длительные сокращения матки или ее повышенный тонус, отечный синдром);

2) такие плацентарные факторы, как инфаркты, отслойка части плаценты, отек ее;

3) нарушения капиллярного кровотока в ворсинах хориона (нарушение созревания ворсинок, внутриутробное инфицирование, тератогенные факторы);

4) изменения реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

Как правило, первично нарушается трофическая функция плаценты и лишь позднее меняется газообмен на уровне плацентарного барьера [10]. Доказано, что при физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации — простаглицлина и оксида азота. Синергичное действие этих простаглицлинов служит основным условием адаптации материнских сосудов к увеличению нагрузки на кровоток, обеспечивает системную вазодилатацию и снижение артериального давления по мере прогрессирования беременности [1, 10].

Процесс плацентации начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4 недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. К 8–10 неделе инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий (т. н. «первая волна» инвазии). Характер паракринных взаимоотношений между трофобластом и эндометрием определяется локальной активностью гормонов и факторов роста. Выраженность децидуальных изменений зависит от уровня эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. В контроле за пролиферативной активностью трофобласта важная роль отводится прогестерону и пролактину. Следующим этапом формирования плаценты является трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется

в проксимальном направлении, против тока крови, в миометральные сегменты спиральных артерий (т. н. «вторая волна инвазии»). Эндотелиальный и гладкомышечный слой спиральных артерий ко II триместру беременности полностью замещаются фибриноидом. Утрачивая мышечно-эластическую структуру, новообразующиеся плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению [10].

Патология плацентарного кровообращения развивается в тех случаях, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. При этом в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура, адренергическая иннервация, и следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Таким образом, участки плацентарных сосудов, сохранившие эндотелиальные и гладкомышечные элементы, становятся мишенью для действия медиаторов, циркулирующих в кровотоке. Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения [1, 10].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности предопределяют два обстоятельства: недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки, вследствие чего меньшее число материнских сосудов вовлекается в плацентарное кровообращение; и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов. Снижение биосинтеза простаглицина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровождается спазмом сосудов в этом регионе и «отграничением» материнского кровотока от фетального [10].

Интенсивность маточно-плацентарного кровотока служит основным фактором, определяющим поступление кислорода к плоду. При недостаточном снабжении плацентарной ткани оксигенированной кровью в трофобласте нарушается течение метаболических процессов. В условиях, когда кровь, омывающая межворсинковое пространство, недостаточно насыщена кислородом, трофобласт компенсирует собственные метаболические потребности за счет увеличения площади капиллярной сети плодовой части

плаценты. Если способность плаценты к развитию коллатерального кровообращения не удовлетворяет полностью потребностям плода, то в недостаточно кровоснабжаемых участках плацентарной ткани развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и локальные ишемические изменения. При повреждении 1/3 маточно-плацентарных сосудов компенсаторные возможности плодовой части плаценты обычно не могут полностью обеспечить возрастающие энергетические потребности растущего плода. Нарушается плацентарная перфузия, создаются условия для отставания темпов роста и развития плода [10].

Недостаточное поступление кислорода в межворсинковое пространство оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, где индуцируются процессы свободнорадикального окисления. Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода и дефицита продукции эндотелиальных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов, приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов. По мере истощения запасов АТФ сосудистые клетки реализуют свои энергетические потребности за счет процессов анаэробного гликолиза. Эндогенные источники энергии (АДФ, аденозин) нуждаются в усиленном притоке Ca^{2+} в цитозоль клеток из внутриклеточных депо. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клеток приводит к высвобождению мощнейшего эндогенного вазоконстриктора — эндотелина. Увеличение продукции O_2^- в эндотелии происходит в период перехода от ишемии к реперфузии, провоцирует высвобождение эндотелина и вазоспазм [10]. Таким образом, недостаточное кровоснабжение трофобласта служит основным фактором, приводящим к нарушению регуляции кровообращения в плаценте. Перепадам давления в плацентарных сосудах вследствие ишемии-реперфузии принадлежит центральная роль в патогенезе ишемических повреждений плацентарной ткани и жизненно важных органов плода [1].

Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода и дефицита продукции эндотели-

альных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов, приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов [1].

Основными клиническими проявлениями хронической плацентарной недостаточности являются отставание в развитии или развитие внутриутробной гипоксии плода. В связи с этим выделяют следующие виды гипотрофии плода: а) симметричная гипотрофия плода (по гармоническому типу) — наблюдается пропорциональное отставание массы тела и длины плода; б) асимметричная гипотрофия плода (по дисгармоническому типу) — наблюдается отставание массы тела при нормальной длине плода. При этом возможно неравномерное развитие отдельных его органов и систем: отставание в развитии живота и груди при нормальных размерах головки плода, замедление роста которой происходит позднее. Это обусловлено гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, в первую очередь предупреждающими замедление роста головного мозга. Асимметричное отставание в развитии плода несет в себе угрозу рождения ребенка с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации. В условиях плацентарной недостаточности при различной патологии беременности могут наблюдаться оба типа отставания в развитии плода. Однако более частым является дисгармонический тип. При этом может выявляться ранняя или поздняя гипотрофия, а также и временное замедление роста плода, которое частично или полностью компенсируется при значительном улучшении состояния матери и плаценты [1, 10].

Основными направлениями в лечении недостаточности функции плаценты являются: 1) улучшение маточно-плацентарного кровообращения; 2) нормализация газообмена между организмом матери и плода; 3) улучшение метаболической функции плаценты; 4) воздействие на организм плода, минуя плаценту и используя параплацентарный путь обмена [1].

Применяемые методы и отдельные средства воздействуют на несколько функций плаценты сразу. Нормализация маточно-плацентарного кровотока, безусловно, улучшает транспорт питательных веществ

и газообмен плода, является важным фактором в синтезе гормонов. Коррекция метаболических изменений приводит к улучшению газообмена и нормальной функции плаценты, что, в свою очередь, улучшает гемодинамику плаценты [10].

Основным звеном в нормализации функции плаценты является улучшение маточно-плацентарного кровотока, что достигается применением сосудорасширяющих средств либо препаратов, расслабляющих матку, в сочетании с мероприятиями, направленными на нормализацию реокоагуляционных свойств крови: а) физические методы воздействия (электрорелаксация матки, электрофорез магния, назначение тепловых процедур на околопочечную область — диатермия, индуктотермия и др.) рефлекторно расслабляют миометрий и приводят к расширению сосудов; б) абдоминальная декомпрессия снимает излишнюю работу мускулатуры матки по преодолению тонуса мышц брюшного пресса. Это приводит к усилению интенсивности кровотока в матке и к улучшению плацентарной перфузии. Помимо этого она приводит к усилению синтеза эстриола и повышению транспортной функции плаценты; в) гипербарическая оксигенация применяется для улучшения функции плаценты и состояния плода, особенно у беременных с пороками сердца. Она обеспечивает сохранение активности дыхательных ферментов, способствует нормализации углеводного обмена; г) медикаментозные средства [10].

Длительность терапии плацентарной недостаточности должна составлять не менее 6 недель (в стационаре, с продолжением терапии в условиях женской консультации). Таким образом, раннее выявление и своевременно проведенное лечение плацентарной недостаточности позволит снизить частоту внутриутробной гипоксии плода и повысить устойчивость его к гипоксии. Проведение профилактических мероприятий рекомендовано трижды в течение беременности. С целью предупреждения гипоксических повреждений органов плода в терапию плацентарной недостаточности включают актовегин [3, 10].

На предприятии диагностических и лекарственных препаратов «Диалек» концерн «Белбиофарм», г. Минск, РБ в течение 1989–1993 гг. разработана технология про-

изводства препарата диавитол, представляющего собой аналог солкосерила и актовегина. Новый препарат диавитол является оригинальным препаратом, отличающимся по источнику сырья и технологии изготовления. Сдвиг в «эмбриональную сторону» в выборе сырья для производства диавитола подразумевает наличие у него свойств, отличных от аналогов (актовегина, солкосерила). Данные изучения сравнительной активности диавитола, солкосерила и актовегина на культуре нервной ткани подтверждают это (Федулов А.С. и соавт., 1995–1997 гг.) [2, 6, 9, 12].

Диавитол для инъекций представляет собой депротеинизированный экстракт крови эмбрионов коров. Прозрачная жидкость от бесцветного до желтоватого цвета со специфическим запахом. В состав диавитол-субстанции входят высокоактивные низкомолекулярные пептиды, аминокислоты, производные нуклеиновых кислот и другие компоненты, обладающие высокой биологической активностью.

Препарат действует на клетки через многочисленные сложные компоненты, регулирующие клеточный метаболизм. В составе диавитола содержатся компоненты, являющиеся биомодуляторами и проявляющие активность только в условиях физиологических нарушений.

При получении диавитола кровь эмбрионов коров подвергают специальной обработке и добавляют консервант. Затем проводят отделение белковой фракции на ультрафильтрационных установках и полученный диализат стерильно фильтруют и разливают в ампулы по 2 и 5 мл. Технология получения препарата диавитол основана на использовании отечественного сырья, реактивов, оборудования.

Фармакологическое действие диавитола основано на способности улучшать аэробный энергообмен клетки. Препарат повышает поглощение и утилизацию кислорода, а также транспорт и утилизацию глюкозы, увеличивает резервы АТФ [5].

Диавитол оказывает полифункциональное воздействие на различные ткани и органы, благодаря его непосредственному влиянию на клеточный обмен путем увеличения накопления кислорода. Это способствует значительному улучшению энергетического состояния клеток, что приводит: к выра-

женному антигипоксическому действию; к выраженной стимуляции репаративных и трофических процессов; к опосредованной нейротрофической стимуляции оптимизации обменных процессов.

Препарат показан при нарушениях циркуляции как артериального, так и венозного кровотока; ожогах; поражениях кожи и слизистых оболочек после облучения; хронических, длительно не заживающих ранах; нарушениях мозговой циркуляции и метаболизма; психоорганическом синдроме, склеротических изменениях мозговых сосудов; мозговых кровоизлияниях, очаговой ишемии мозга; травмах черепа и мозга; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; герпетической инфекции [4]. Противопоказаний нет. Препарат не оказывает побочного действия. Доклиническое изучение специфических свойств диавитола на животных показало его высокую активность в отношении заживления ран. Выявлено его радиопротекторное, иммуностимулирующее и противогерпетическое действие. В опытах *in vitro* и *in vivo* показана способность диавитола ускорять клеточное дыхание и вызывать тем самым антигипоксический эффект [11].

В то же время токсикологические исследования свидетельствуют, что препарат нетоксичен, не вызывает аллергических реакций, не обладает мутагенными свойствами. Диавитол не индуцирует появление полиплоидных клеток, т. е. не вызывает геномные мутации. Изучение возможной эмбриотоксичности и тератогенности выявило, что препарат не оказывает вредного влияния на течение беременности и развитие плода. Наоборот, отмечено положительное влияние диавитола на развитие и рост эмбрионов [7, 8].

Диавитол не обладает кумулятивным, алергизирующим, кожно-раздражающим действием и не вызывает развития реакции «немедленного» или «замедленного» типа, а также не оказывает влияния на гуморальный иммунный ответ.

Солкосерил и актовегин являются препаратами улучшающими, в первую очередь, биоэнергетику клетки. Такими же свойствами обладает и новый отечественный препарат диавитол. Внедрение его в практику здравоохранения позволит снизить, а затем и отказаться от валютных закупок солкосерила и актовегина [2].

Заключение

Эра применения препаратов, улучшающих биоэнергетику клетки только начинается. Под влиянием диавитола в периферической крови наблюдается снижение отрицательных эффектов ионизирующего облучения. Данный препарат обладает существенным радиопротекторным действием с одновременным ослаблением непосредственных проявлений острого радиационного поражения организма при условии введения его до и после облучения [13]. Введение диавитола не оказывает существенного влияния на выработку гормонов щитовидной железы, что особенно важно для гомельского региона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учеб. пособие / О. Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. — М., 1998.
2. *Висниевский, К.* Нейрофармакологические аспекты пептидов и препарата солкосерила: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. — Солко Базель Лтд, Швейцария / К. Висниевский. — М., 1986. — С. 32–34.
3. Государственная фармакопея СССР: 11 изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1, 2.
4. Диагностика и принципы терапии герпетических поражений центральной нервной системы: метод. рекомендации / А. Г. Коломиец [и др.]. — Мн., 1990. — С. 36.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник; под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 54–58.
6. Действие препарата солкосерил на антипролиферативные и противоопухолевые процессы и острую токсичность некоторых цитостатических препаратов: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. / А. Ланиш [и др.] // Солко Базель Лтд, Швейцария. — М., 1986. — С. 59–61.
7. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому и клиническому) испытаниям иммуномодулирующего действия фармакологических средств: метод. рекомендации — М., 1984. — С. 10.
8. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию: метод. рекомендации — М., 1986. — С. 24.
9. *Суханек-Фрелих, Г. С.* Пероральное применение препарата Солкосерил при хронической церебро-васкулярной недостаточности: междунар. симпозиум на тему «Солкосерил», 23–24 сент. 1986 г. / Г. С. Суханек-Фрелих // Солко Базель Лтд, Швейцария. — М., 1986. — С. 38–39.
10. *Яковлева, Э. Б.* Диагностика и лечение плацентарной недостаточности: метод. рекомендации / Э. Б. Яковлева [и др.]. — Донецк, 1996.
11. *Bloom, B.* In vitro methods in cell-mediated immunity / B. Bloom. — Acad. Press., 1977.
12. *Kurjak, A.* The effect of Solcoseryl therapy on the uterine and fetal blood flow / A. Kurjak, A. Pal // In: Surzukl M., Puruhashi N. eds. Perinatal care and gestasis. — Amsterdam: Rzcerpta Medica. — P. 87–93.
13. *Morrison, W. R.* A fast simplex and reliable method for the microdetermination of phosphorus in biological materials / W. R. Morrison // *Analyt. Biochem.* — Vol. 7, № 2. — P. 218–224.

Поступила 15.05.2007

УДК: 547.442,22:612.111.45.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ НА ЭРИТРОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА И КРЫСЫ

А. А. Жукова

Гомельский государственный медицинский университет

В опытах, проведенных на донорской крови, и в острых экспериментах, выполненных на белых беспородных крысах-самцах, проводился сравнительный анализ гемолитического действия этиленгликоля. Установлено, что действие этиленгликоля в концентрации 0,2% на осмотическую резистентность эритроцитов человека аналогично действию этиленгликоля, введенного крысе внутривенно в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела.

Ключевые слова: этиленгликоль, токсичность, осмотическая резистентность.