

1. Guarino M., Tosoni A., Nebuloni M. Direct contribution epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition // Hum. Pathol. – 2009. – V. 40, № 10. – P. 1365-1376.
2. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Myers J.L. Diagnosis interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases // Hum. Pathol. – 2008. – V. 39. – P. 1275-1294.
3. Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Fibrogenesis // Exp. Biology a Medicine. – 2008. – V. 233. – P. 109-122.
4. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal transition in development and disease: old views and new perspectives // Int. J. Dev. Biol. – 2008. – V. 52. – P. 1-7.
5. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition // Journal of Cell Science. – 2005. – V.118. – P. 4325-4326.
6. Strutz F. How Many Different Roads May a Cell Walk down in Order to become a Fibroblast // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – V. 19. – P. 2246-2248.
7. Weinberg R.A. Mechanisms of malignant progression // Carcinogenesis. – 2008. – V. 29, № 6. – P. 1092-1095.

## **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ**

*Заднипрный И.В., Сатаева Т.П.*

ГУ «Крымский государственный медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского»

*Актуальность.* Улучшение качества перинатальной и неонатальной помощи в нашей стране происходит на фоне постоянного ухудшения состояния здоровья беременных женщин и рожениц, снижения рождаемости [2, 3]. По этим причинам снижение перинатальной смертности сопровождается увеличением относительного количества детей, у которых выявляется патология как следствие перенесенной перинатальной гипоксии.

В ходе исследований последних лет доказано, что действие перинатальной гипоксии у части новорожденных приводит к развитию ишемии сердечной мышцы, которая характеризуется снижением сократительной способности миокарда, нарушениями ритма, проводимости и развитием сердечно-сосудистой недостаточности, что в тяжелых случаях предопределяет летальный исход заболевания [1, 4, 6, 7].

*Цель* данного обзора – анализ использования наиболее перспективных и безопасных гипоксантов.

В основе любого патологического процесса лежит

нарушение структурно-функциональной организации клеток и в первую очередь, их мембран. Образованию и накоплению токсических веществ в нормальной клетке препятствует действие природных антиоксидантов, к которым относят и фосфолипиды. Значение последних в метаболизме кардиомиоцитов подтверждено исследованиями на клеточном уровне. Так, изъятие липидных фракций из митохондрий приводит к нарушению их нормального функционирования, о чем свидетельствует прекращение процессов окислительного фосфорилирования. В свою очередь, введение фосфолипидов восстанавливает дыхание в митохондриях [8, 9, 11].

Липосомный препарат липин – это лекарственное вещество природного происхождения, представляющее собой лиофилизированный яичный фосфатидилхолин. Выбор препарата обусловлен тем, что липин является мембраностабилизатором, относящимся к структурным антиоксидантам, реализующим свое целенаправленное защитное влияние на оболочки клеток благодаря способности встраиваться в плазматические мембраны [5, 17]. Анализируя влияние липина на активность МВ-фракции КФК при гипоксическом повреждении миокарда новорожденных крысят, следует отметить положительное влияние этого липосомного препарата на ее активность. Физиологический уровень МВ-КФК по окончании лечения с включением липина свидетельствует о нормализации проницаемости сарколеммы кардиомиоцитов, то есть мембраностабилизирующем эффекте препарата. Таким образом, клетки сердца в процессе терапии липином приобретали стабильность проницаемости клеточной мембраны, переставали терять внутриклеточный изоэнзим, то есть выходили из состояния ишемии [4].

Исследование сердечной мышцы после терапии липином продемонстрировало восстановление структуры мембран кардиомиоцитов, исчезновение других морфологических признаков нарушения клеточной проницаемости [10, 13]. Кардиопротекторный эффект липина (фосфатидилхолина), вероятно, обусловлен его способностью встраиваться в сарколемму кардиомиоцитов. Как известно, именно фосфатидилхолин располагается на внешней поверхности клеточных мембран. В ряде исследований показано, что в

условиях перинатальной гипоксии у новорожденных содержание и соотношение основных классов фосфолипидов в динамике заболевания изменяется в сторону повышения уровня лизофосфатидилхолина при всех вариантах гипоксического воздействия [6]. Это сопровождается одновременным обеднением содержания в мембранах фосфатидилхолина и снижением уровня общих фосфолипидов. Итак, наиболее значимые эффекты, вызываемые липином: антигипоксический – за счет повышения скорости диффузии кислорода из легких в кровь и из крови в ткани (то есть оптимизации процессов тканевого дыхания), нормализация функционального состояния эндотелия, улучшение микроциркуляции и реологии крови, угнетение процессов ПОЛ, повышение активности антиоксидантных систем, уменьшение ацидоза и, конечно же, мембранопротекция [13, 14].

По данным ряда исследователей, при моделировании условий гипоксии-ишемии-реоксигенации высокой степенью эффективностью фармакологической кардиоцитопротекции обладало кислородтранспортное соединение – эмульсия перфторана. Средней степенью эффективности обладали растворы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), растворы кокарбоксилазы, растворы магния сульфата, растворы рибоксина, растворы солкосерила, растворы цитохрома-С и растворы эссенциале. Низкой степенью эффективности обладали раствор аскорбиновой кислоты и раствор карнитина хлорид (левокарнитина) [3,5,19,20].

Наиболее значительную группу веществ, которых можно было отнести к регуляторным антигипоксантам, долгое время составляли неспецифические активаторы ферментных и коферментных систем. Их рассматривали в качестве единственно клинически доступных лекарственных средств этого плана. К ним относятся витамины группы В, тиоловые производные и производные пиримидина. Но даже те из них, которые какое-то время были чрезвычайно популярны и об успешном клиническом применении которых было выпущено значительное количество публикаций, вряд ли останутся в арсенале реаниматолога, хотя теоретические предпосылки для их внедрения в практику были многообещающими. Так, для превращения никотинамида в НАД необходим ряд реакций направленного синтеза, которые

ингибируются недостатком кислорода, а потому окончательный антигипоксический эффект никотинамида невелик и нестабилен [1, 3, 5].

В последнее время обнаружены антигипоксанта, не снижающие температуру тела и потребление  $O_2$ , не стимулирующие глюконеогенез, почти вдвое уменьшающие гликолиз и не обладающие свойствами антиоксидантов. Механизм их действия неизвестен и пока не может быть связан ни с одним из рассмотренных выше, а защитный эффект существенно превышает эффект антигипоксантов "первого" и "второго" поколения.

Таким лекарственным средством может считаться милдронат (Grindex), синтезированный в начале 80-х годов в Институте органического синтеза Латвии. По своей структуре милдронат является синтетическим аналогом предшественника биосинтеза карнитина – гамма-бутиробетаина. Установлено, что, как и карнитин, он участвует в энергетическом обмене клеток [4, 19] и тем самым предупреждает активацию реакций гликолиза, которые доминируют в условиях тканевой гипоксии, а потому обладает цитопротекторным действием. Благоприятное действие милдроната на течение послеоперационного периода при вмешательствах на открытом сердце или головном мозге не вызывает сомнения [5]. Оно особенно четко проявляется в тех случаях, когда его применение начато за 2-3 дня до операции и продолжено после нее. При разовом введении препарат оказывал оптимизирующее действие на систему мозгового кровообращения, когда имеются выраженные нарушения реактивности сосудов головного мозга. Одновременно при нестабильной гемодинамике после разового внутривенного введения милдроната отмечался отчетливый подъем системного АД и улучшались качественные характеристики кровообращения [5].

Таким образом, в сердце новорожденных крысят в условиях внутриутробной гипоксии развиваются обратимые, а в тяжелых случаях – необратимые изменения как в кардиомиоцитах (проводящих и сократительных), так и в сосудах гомомикроциркуляторного русла, что является проявлением не только гипоксического повреждения сердечной мышцы, но и свидетельством ишемического характера, развившихся

повреждений миокарда.

Способность липина оказывать антигипоксический, антиоксидантный эффекты за счет стабилизации проницаемости клеточных мембран, защиты кальциевых каналов от действия продуктов ПОЛ, то есть ликвидации дисметаболизма сердечной мышцы, его свойство накапливаться в ишемизированных тканях ставят этот препарат в ряд перспективных средств с кардиопротекторным действием, таких как милдронат, приводящих к оптимизации энергетического обмена ишемизированного миокарда.

Таким образом, изучение путей коррекции антенатальной гипоксии является по-прежнему актуальной проблемой, в рамках которой целесообразно изучать влияние современных антигипоксантов на миокард в эксперименте, а также возможности их комбинирования для усиления эффекта.

#### *Литература*

1. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов и рецепторзависимое увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах человека / Е.В. Негреску, А.В. Лебедев, Г.Н. Балденков, А.В. Мазаев, М.И. Попович // *Вопр. мед. химии.* - 1992.- Т.38.- №1.- С.36-39.

2. Бокерия Е.Л. Перинатальная энцефалопатия как фактор риска развития нарушений ритма / Е.Л. Бокерия, Е.З. Голухова, А.И. Кулямин // *Тез. докл. Конгресса «Детская кардиология 2000».* – М., 2000. – С. 68.

3. Влияние суфана на ультраструктурную организацию и тканевое дыхание миокарда при острой гипоксической гипоксии у крыс / М.М. Середенко, А.И. Назаренко, Е.В. Розова, А. И. Гриневич, П.А. Галенко-Ярошевский, А.В. Уваров, А.И. Ханкоева // *Доповіді Національної Академії Наук України.* – 1995. – №12. – С.106-108.

4. Волосовець О.П. Фармакокорекція постгіпоксичних порушень серцево-судинної системи у новонароджених за допомогою препарату милдронат / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, А.Я. Кузьменко // *Педіатр., акуш. та гінекол.* – 1999. – №4(374). – С.27-28.

5. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. – М.: Медицина, 2000. – 374 с.

6. Заднипрный И.В. Морфология сердца, очаговой ишемии и инфаркта миокарда с применением кардиопротекторов (экспериментально-морфологическое исследование): Автореф. дис..... д. мед. н. – Киев, 1990.- 42 с.

7. Заднипрный И.В., Третьякова О.С. Структурная перестройка миокарда при перинатальной гипоксии в условиях эксперимента / И.В. Заднипрный, О.С. Третьякова// *Крымский экспериментальный журнал экспериментальной и клинической медицины.* – 2011. – Т.1, № 1(1). – С. 40-44.

8. Клембовский А. И., Сухоруков В. С. Митохондриальная недостаточность у детей / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // *Архив патологии.* - 1997.- №5.- С. 3-6

9. Кривопустов С.П. Стан серцево-судинної системи у дітей, які перенесли анте- та інтранатальну гіпоксію, і його патогенетична корекція: Автореф.дис..... д. мед. н. / Київ, 1998.- 32 с.

10. Лейтан Е.Б. Патоморфология и ультраструктура миокарда плодов и новорожденных при асфиксии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1981. – 16 с.
11. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты у новорожденных детей. – Н. Новгород, 1998. – 106 с.
12. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Компенсаторно-приспособительные изменения вставочных дисков клеток сердца новорожденных в условиях перинатальной гипоксии / О. С. Третьякова, И.В. Заднипряный // Таврич. мед.- биолог. вестн.— 2002. – Т.5. – № 3. – С. 162 – 164.
13. Третьякова О.С. Кардиозащита ишемизированного миокарда новорожденных в условиях гипоксии: современные направления / О. С. Третьякова // Ліки України . – 2003. – N 11. – С. 5-10. – Библиогр.: 46 назв. – рус.
14. Третьякова О.С. Корекція дисметаболізму гіпоксично ушкодженого міокарда новонароджених / О.С. Третьякова, С.С. Казак, І.В. Задніпряний // Современная педиатрия. – 2006. – № 2 (11). – С. 177-180.
15. Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б. Ультраструктура сердца. – Ташкент: Медицина УзССР, 1988.-209 с.
16. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants / F. Cowan // Semin. Neonatol. – 2000. – Vol. 5. – № 2. – P. 127 – 140.
17. Jennings R.B., Reimer K.A. Lethal myocardial ischemic injury / R.B. Jennings, K.A. Reimer // Amer. J. Pathol. – 1982. – V. 122. – P. 219 – 231.
18. Jensen A. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia / A. Jensen, Y. Gamier, R. Berger // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1999. – Vol. 84. – № 2. – P. 155 – 172.
19. Wickline S.A., Lanza G.M. Molecular imaging, targeted therapeutic and nanoscience / S.A. Wickline, G.M. Lanza // J. Cell Biochem. – 2002. – Vol. 39. – P. 90-97.
20. Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnology for molecularimaging and target therapy / S.A. Wickline, G.M. Lanza // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 10.

## **ПРИМЕНЕНИЕ АКУШЕРСКОГО РАЗГРУЖАЮЩЕГО ПЕССАРИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИЦН**

*Семенцова С.В.\*, Лазаревич С.Н.\*, Ганчар Е.П.\*\*,  
Енджиевская А.Г.\*, Табола М.П.\**

*\*УЗ «Городская клиническая больница  
скорой медицинской помощи г. Гродно»*

*\*\*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*Актуальность.* Проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии, так как ведет не только к снижению рождаемости, но и наносит женщине психологическую травму и отрицательным образом сказывается на ее репродуктивном здоровье. Ежегодно преждевременно появляется на свет от 5 до 12% детей. Одной из