

2. Сидоров, П. Синдром эмоционального выгорания / П. Сидоров // Медицинская газета. – 2005. – №43. – С. 25-32.
3. Maslach, C.M. Job burnout [Текст]: new directions in research and intervention / C. M. Maslach // Current Directions in Psychological Science. – 2003. – Vol. 12. – PP. 189–192.
4. Скугаревская, М.М. Синдром эмоционального выгорания /М.М. Скугаревская// Медицинские новости. –2002. – №7. –С. 3-9.

©МГЭУ БГМУ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИАДЕНОЗИНТЕТРАФОСФАТА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОВЫШЕННОЙ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ

А.Ю. ЖИВ, К.Я. БУЛАНОВА, В.Н. СИДОРЕНКО

This work is dedicated to detection and subsequent study of signal & regulatory violations of the functional activity of platelets in hypertensive disorders and the methods of their correction. The role of H₂O₂ in changing of functional activity of platelets was investigated. The derived data allow redefining the concept of the cytotoxic effects of active oxygen forms in platelets and the role of oxidative stress in the initiation of preeclampsia. In an organism of pregnant women with preeclampsia increases the sensitivity to signal & regulatory effects of H₂O₂. It is shown that in platelets of pregnant women with preeclampsia the level of calcium remains within normal physiological limits and the ability to reduce it retains by the action of some effectors, which allowed the use of ATP, Ap4A for reducing the increased platelets aggregation. The derived data are of interest for clinicians, working in the field of gynecology and obstetrics

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, гестоз, H₂O₂, АТФ, диаденозинтетрафосфат

1. ВВЕДЕНИЕ

Проблема гестоза (преэклампсии) относится к одной из наиболее значимых в акушерстве [1,2]. По данным ГУ РНПЦ «Мать и дитя», в Республике Беларусь гестоз осложняет течение беременности у 17,2% женщин и занимает второе место среди причин материнской, а также перинатальной смертности, при этом, не имея тенденции к снижению. Выявление причин развития осложнений беременности, а также ранняя диагностика и профилактика преэклампсии являются чрезвычайно важными задачами, поскольку в клиническом течении гестоза из-за преобладания экстрагенитальных симптомов, стандартное лечение часто оказывается неэффективным.

Изучению гестоза посвящено большое число исследований, однако, до сих пор раскрыты лишь некоторые аспекты заболевания. Основными патогенетическими механизмами развития преэклампсии являются генерализованный спазм сосудов артериального русла, артериальная гипертензия, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови.

В ходе проведенных исследований у беременных женщин с гестозом установлено увеличение чувствительности тромбоцитов к перекиси водорода в концентрациях (1,0–5,0 ммоль/л), стимулирующих агрегацию на фоне стабильного уровня цитоплазматического Ca²⁺. Показано сохранение при гестозе ингибиторных эффектов низких концентраций пероксида водорода (0,05–1,0 ммоль/л) на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, что указывает на обратимость накопления ионов Ca²⁺ в тромбоцитах при преэклампсии, в отличие от необратимо повышенных его уровнях при оксидативном стрессе. Таким образом, впервые получены данные, свидетельствующие, что инициатором развития гестоза у беременных женщин является не оксидативный стресс, необратимо нарушающий структуру мембран тромбоцитов, а изменение сигнально-регуляторных влияний активных форм кислорода в этих клетках, что позволяет пересмотреть гипотезу о деструктивных воздействиях АФК на мембраны тромбоцитов, как о пусковом механизме развития гестоза и сформировать новые представления о патогенезе заболевания.

2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Использовалась кровь, полученная в ходе клинических обследований женщин: небеременных – 45, беременных с физиологически протекающей беременностью – 103, беременных с факторами риска – 63, с гестозом – 180. Обследования беременных женщин проводились на поздних сроках гестации (33–36 недель). Обязательно контролировалось отсутствие в течение месяца приема препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов.

Агрегацию тромбоцитов исследовали с применением компьютеризированного анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 научно-производственного центра «Солар» (Минск, Беларусь).

В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрациях 2,5·10⁻⁵; 2,5·10⁻⁶; 1,25·10⁻⁶ и 2,5·10⁻⁷ М. Концентрированные растворы АДФ (10⁻³ М, по 50–100 мкл) замораживались отдельными порциями и хранились вплоть до использования в эксперименте. Для разбавления препаратов АДФ применяли физиологический раствор NaCl. Для предупреждения распада АДФ во время эксперимента пробирки с полученными растворами находились на холоде (0–+4°C). Разбавленные растворы АДФ повторно не замораживались и не использовались.

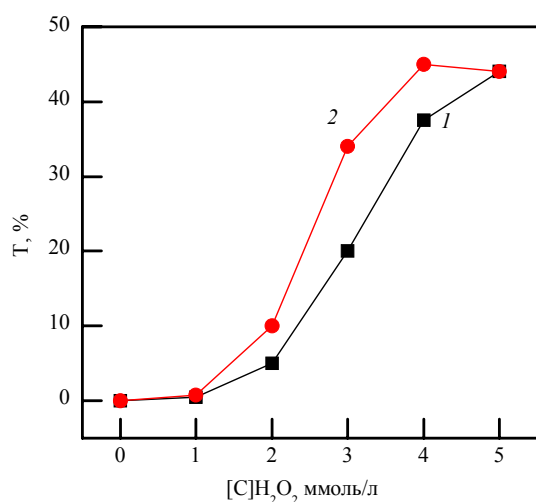


Рис. 1. Агрегация тромбоцитов при действии разных концентраций H_2O_2 у женщин с нормально протекающей беременностью и с гестозом: 1 - контроль, 2- преэклампсия

при межклеточных взаимодействиях, а также в качестве вторичного посредника во многих клетках (лейкоцитах, нейронах, гепатоцитах, эндотелиальных клетках, моноцитах, тромбоцитах, тироцитах) [5]. Определяющим фактором в реализации цитотоксического или сигнального эффектов активных форм кислорода на тромбоциты является концентрация эффектора. При концентрациях H_2O_2 выше 5 ммоль/л стимулируются необратимые процессы, происходит стабилизация повышенного уровня ионов кальция в цитозоле тромбоцитов. При концентрациях H_2O_2 ниже этого уровня реализуются регуляторные процессы, отличающиеся разнонаправленным влиянием на уровень $[Ca^{2+}]_{цит.}$ Концентрации H_2O_2 от 1,5 до 5,0 ммоль/л инициировали агрегацию тромбоцитов женщин как в контрольной группе (небеременные), так и в группах с нормально протекающей беременностью и преэклампсией.

Наблюдающийся при гестозе сдвиг концентрационной кривой влево, смещение параметра $K_{0,5}$ в область более низких концентраций H_2O_2 (рисунок 1) указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к пероксиду водорода.

При концентрациях H_2O_2 ниже $1,0 \cdot 10^{-3}$ М не было обнаружено активации тромбоцитов во всех исследованных группах, а показано ингибирование активными формами кислорода агрегации, вызываемой АДФ. Причём протекторные эффекты пероксида водорода реализовались независимо от концентрации аденозиндифосфата (таблица 1).

Таким образом, при гестозе тромбоциты не теряют чувствительность к сигнальному восприятию H_2O_2 в концентрациях 0,05-1,0 ммоль/л, что позволяет сделать заключение об отсутствии необратимых процессов в кровяных пластинках при данном заболевании. Большая чувствительность и большая степень активации тромбоцитов при концентрациях пероксида водорода, стимулирующих агрегацию, у беременных с преэклампсией могут быть вызваны не цитотоксическими влияниями АФК, а нарушениями их сигнального восприятия и/или процессов последующей реализации эффекта.

Таблица 1 – Действие низких концентраций H_2O_2 на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов беременных женщин с гестозом

Эффекторы		Контроль (здоровые доноры)	Нормальная (физиологическ.) беременность	Гестоз
		Степень агрегации, %	Степень агрегации, %	Степень агрегации, %
АДФ ($5 \cdot 10^{-6}$ М)	- H_2O_2	54,58±13,97	52,0±11,5	56,3±2,3
	+ H_2O_2 0,08 ммоль/л	Отсутствие Агрегации	Отсутствие агрегации	Отсутствие агрегации
	+ H_2O_2 0,05 ммоль/л	Отсутствие Агрегации	Отсутствие агрегации	Отсутствие Агрегации
АДФ ($2,5 \cdot 10^{-7}$ М)	- H_2O_2	4,5±0,8	2,4±0,2	9,4±1,78
	+ H_2O_2 0,08 ммоль/л	Отсутствие Агрегации	Отсутствие агрегации	Отсутствие агрегации
	+ H_2O_2 0,05 ммоль/л	Отсутствие Агрегации	Отсутствие агрегации	Отсутствие Агрегации

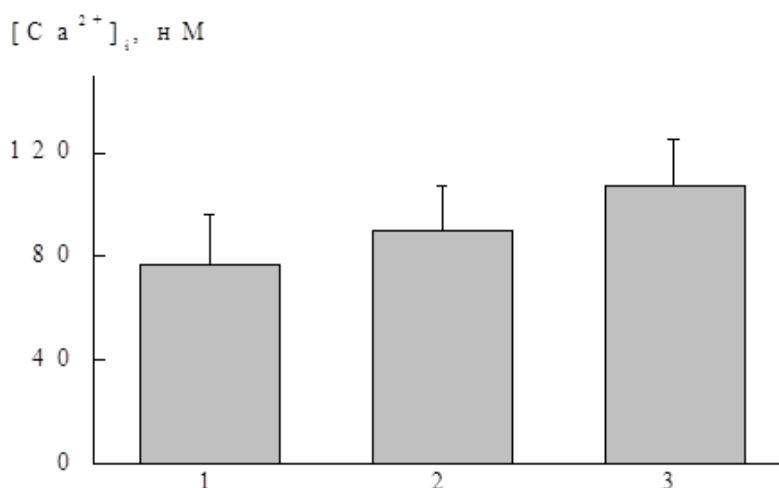


Рис. 2 – Базовая концентрация катионов кальция в цитоплазме тромбоцитов крови женщин: 1 – с нормально протекающей беременностью, 2 – с факторами риска развития гестоза, 3 – с гестозом

Одной из причин повышенной активации тромбоцитов может быть увеличение в них цитозольного Ca^{2+} . Критерием для установления факта реализации деструктивного влияния АФК на тромбоциты может быть необратимость вызванных ими эффектов, в частности, стойкое повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} .

Анализ данных, полученных при исследовании содержания $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ тромбоцитов крови женщин с нормально протекающей беременностью, факторами риска развития гестоза и гестозом, показал отсутствие статистически значимых различий (рисунк 2).

Активность тромбоцитов, уровень внутриклеточного кальция, регулируется не только АФК, но и АТФ, Ar_4A , запасаемыми в плотных гранулах. При гестозе в тромбоцитах плотные гранулы исчезают, вызывая дефицит антиагрегантов. *In vitro* было выявлено, что АТФ ($3 \cdot 10^{-5}$ М) снижал степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при преэклампсии, но в некоторых случаях эти эффекты не проявлялись (рисунк 3).

Ar_4A ($3 \cdot 10^{-5}$ М) проявил исключительные способности к снижению степени АДФ-стимулируемой агрегации тромбоцитов при гестозе (рисунк 4), возможно, вследствие реализации его еще одного качества – алармона.

В норме и при физиологически протекающей беременности эти нуклеотиды не оказывали столь значимого эффекта на АДФ-индуцируемую агрегацию.

Анализ полученных данных показал, что антиагрегационные эффекты АТФ в концентрации ($3 \cdot 10^{-5}$ М) слабо выражены, возможно, из-за дефицита ионов Mg^{2+} , соединение с которым придает активность этому нуклеотиду. В данном исследовании была использована динатриевая соль АТФ. На основании полученных данных можно рекомендовать продолжить исследования антиагрегационных свойств $\text{Mg}^{2+} \cdot \text{ATP}$.

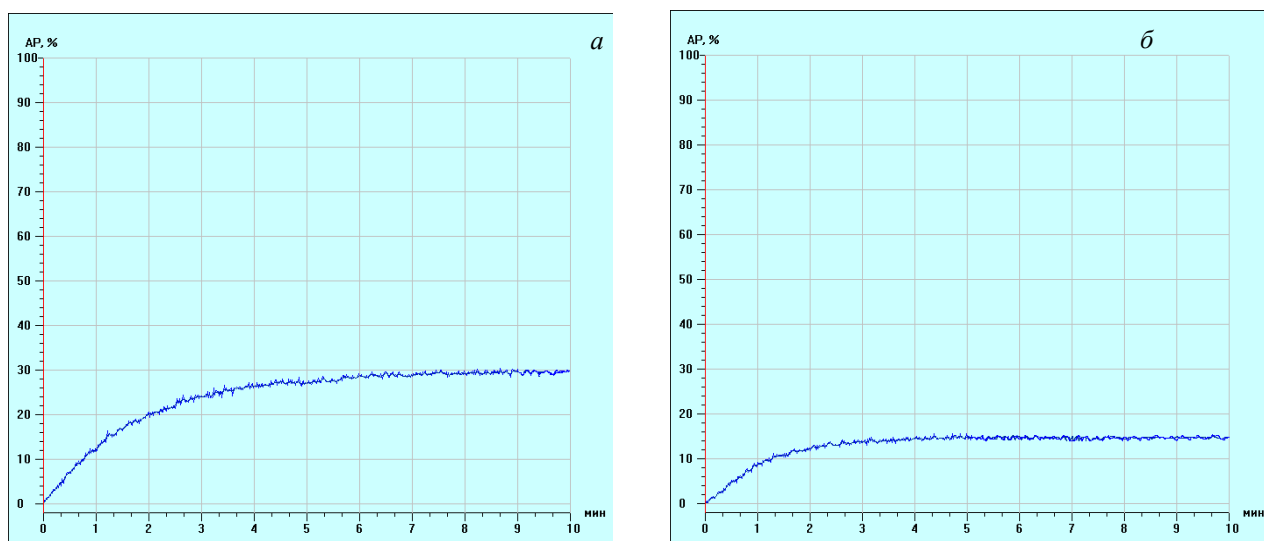


Рис. 3 – Агрегация тромбоцитов беременных женщин с преэклампсией инициированная: А - АДФ ($3 \cdot 10^{-5}$ М), Б - АТФ+АДФ ($3 \cdot 10^{-5}$ М)

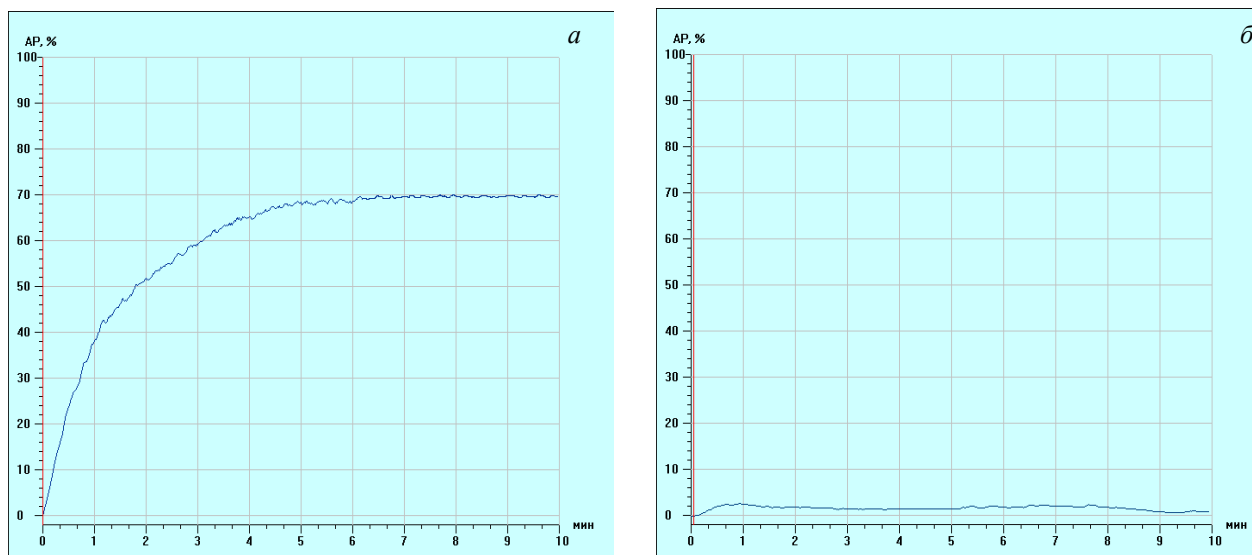


Рис. 4 – Агрегация тромбоцитов беременных женщин с гестозом инициированная:
А - АДФ ($3 \cdot 10^{-5}$ М), Б - Ar_4A + АДФ ($3 \cdot 10^{-5}$ М)

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сигнальная значимость продуктов окислительно-восстановительных реакций в организме позволяет расширить наши представления о способах участия редокс-молекул в управлении активностью клеток различной специализации. Доказано, что в тромбоцитах также существует система генерации перекиси водорода. Сравнительный анализ интенсивности генерации АФК в узкоспециализированных клетках организма выявил наибольшую активность процессов окисления в головном мозге [6] – системе наиболее устойчивой к действию факторов риска [4]. Более того, удалось обнаружить, что реакции образования радикалов в головном мозге сопровождаются излучением фотонов. Ритмы фотонного излучения совпадали с ритмами электроэнцефалограмм, а их интенсивность снижалась при гипоксии, аноксии или гипогликемии [7,8]. Можно полагать, что свободно-радикальные процессы, происходящие в организме, являются источниками не только сигнальных молекул (АФК), но и сигналов электромагнитной природы, которые могут использоваться организмом в качестве дополнительного или замещающего канала для управления метаболизмом.

Обнаружение этого качества окислительно-восстановительных реакций позволяет расширить возможности применения немедикаментозных методов (электромагнитных излучений) для коррекции нарушенного гемостаза при гестозе и иных гипертензивных состояниях, связанных с риском тромбозов.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. У беременных женщин с гестозом происходит увеличение чувствительности тромбоцитов к перекиси водорода в концентрациях, стимулирующих агрегацию ($1,0$ – $5,0$ ммоль/л) на фоне стабильного уровня цитоплазматического Ca^{2+} . Показано сохранение при гестозе ингибиторных эффектов низких концентраций пероксида водорода ($0,05$ – $1,0$ ммоль/л) на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Эти данные позволяют пересмотреть гипотезу о деструктивных воздействиях АФК на мембраны тромбоцитов, как о пусковом механизме развития преэклампсии.

2. Тромбоциты беременных женщин с гестозом в отличие от кровяных пластинок женщин с нормально протекающей беременностью отвечают агрегацией на низкие концентрации АДФ ($2,5 \cdot 10^{-7}$ М), что позволяет дать рекомендации для создания клинического метода ранней диагностики гестоза.

3. АДФ и Ar_4A в концентрациях $3 \cdot 10^{-5}$ М снижают активность тромбоцитов у беременных женщин с преэклампсией. Антиагрегационные эффекты этих соединений не проявляются при физиологической беременности. Ar_4A является более эффективным дезагрегантом по сравнению с АДФ.

4. Ar_4A может быть предложен в качестве основы для разработки лекарственного препарата, обладающего антиагрегационными свойствами, и рекомендован к применению для профилактики гестоза и других заболеваний, в симптоматике которых регистрируется повышенная агрегационная способность тромбоцитов.

Литература

1. Felferling-Borhm D., Sabat A., Voge S.E., Mirabito M., Felferling M., Schmidt D., Miltboeck M., Husslien P., Muelles M.R. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. // Tromb. Res.-2000.-Vol 98, N2. -P139-146.
2. Smiss M.A. Preeclampsia. // Prim. Care. - 1993. - V.20., N 3. - P.655-664.
3. Авдонин, П.В. Рецепторы и внутриклеточный кальций / П.В. Авдонин, В.А. Ткачук // М.-1994.
4. Воейков, В.Л. Биофизикохимические аспекты старения и долголетия. // Успехи геронтологии.- 2002. – вып.9. – С.261-265.

5. Гамалея И.А., Клыбин И.В. Перекись водорода как сигнальная молекула. // Цитология.- 1996.- Т. 38.- N 12. - С. 1233-1247.
6. Rice M.E. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. // Trends Neurosci.- 2000.- V. 23, N 2. - P. 209-216.
7. Kobayashi M., Takeda M., Ito K., et al. Two-dimensional photon counting imaging and spatiotemporal characterization of ultraweak photon emission from a rat's brain in vivo. // J. Neurosci. Methods.- 1999.- V. 93, No 2. - P. 163-168.
8. Kobayashi M., Takeda M., Sato T., et al. In vivo imaging of spontaneous ultraweak photon emission from a rat's brain correlated with cerebral energy metabolism and oxidative stress. // Neurosci. Res.- 1999.- V. 34.- No 2.- P. 103-113.

©ГрГМУ

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Е.Д. ЖИВИТЬКО, Л.В. ГУТИКОВА

The article describes the role of endogenic intoxication in pregnant women with gestosis

Ключевые слова: гестоз, эндогенная интоксикация, беременность, роды, послеродовой период

1. ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, гестоз в структуре заболеваемости беременных занимает 7-е место после анемии, угрозы невынашивания, заболеваний щитовидной железы, болезней мочеполовой системы, инфекционных заболеваний и болезней кровообращения [1].

2. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль синдрома эндогенной интоксикации при гестозе на течение беременности, родов и пуэрперия для оптимизации схемы коррекции патологического процесса.

3. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

592 женщины с беременностью, осложненной гестозом разной степени тяжести и без проявления этой патологии, а также дети, рожденные от этих женщин. Проведен комплекс биохимических, биофизических, физиологических, функциональных, клинических и статистических методов.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

Беременность, осложненная гестозом, чаще встречается среди первобеременных и первородящих женщин. Рецидив гестоза отмечается у 70% повторнородящих. Чистые формы гестоза выявляются только у каждой пятой женщины. При отсутствии типичной триады признаков наиболее частым является сочетание гипертензии и протеинурии. У каждой третьей беременной с гестозом выявляется плацентарная недостаточность. Среди осложнений родового акта отмечаются несвоевременное излитие околоплодных вод, присоединение внутриутробной гипоксии плода, а также аномалии родовой деятельности. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения при гестозе приводит к развитию острой или хронической внутриматочной гипоксии плода и возникновению перинатальной гипоксии новорожденных у каждой третьей женщины, синдрому задержки внутриутробного развития плода (15,7; 28,6 и 25,0 %), достоверному снижению оценочных критериев по шкале Апгар, массы тела новорожденных на 15, 17 и 20% при легкой, средней и тяжелой степени гестоза соответственно ($p \leq 0,05$). При гестозе происходит активация процессов гиперкоагуляции, снижение уровня гемоглобина, достоверное снижение уровня общего белка ($p < 0,05$) перераспределение альбуминов и глобулинов. Тяжесть гестоза коррелирует со степенью выраженности гипоальбуминемии ($r = -0,73$; $p \leq 0,01$) и гипопротеинемии ($r = -0,78$; $p \leq 0,05$). Гестоз приводит к гиперпигментации, снижению азотвыделительной функции почек, электролитному дисбалансу.

Литература

1. Сидоренко, В.Н. Поздний сочетанный гестоз: этиопатогенез, профилактика, ранняя диагностика и лечение / В.Н. Сидоренко. – Минск : БГМУ, 2007. – 199с.

©ГрГМУ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ И ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, СНИЖЕНИЕ РИСКА ВЫСОКИХ АМПУТАЦИЙ

Д.Р. ЖИВУШКО, О.И. ДУБРОВЩИК

The study describes several methods of the diabetic foot purulent-necrotic forms treatment. Especially the attention is paid on different types of high amputations that are performed in patients with diabetes

Ключевые слова: диабетическая стопа, гнойно-некротические осложнения, хирургическое лечение

1. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы пристальное внимание специалистов, участвующих в лечении больных сахарным диабетом (СД), обращено к диабетической стопе (ДС). Синдром диабетической стопы (СДС)