

K-14034
17328128

ВІСНИК

**ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ
ім. В.Н.Каразіна**

494/2000



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ISSN 0453-8048

ВІСНИК

**ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ
ім. В.Н.Каразіна**

№ 494

МЕДИЦИНА

Випуск 1



Харків
«Основа»
2000

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

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблучанський, 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. Медведев, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренев, д-р мед. наук, проф. (Україна)	М.І. Хвисюк, д-р мед. наук, проф. (Україна)
А.Б. Малишев, канд. біол. наук, ст. наук. співр. (Україна)	Є.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. Малая, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)
В. Вертелецький, 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.
Протокол № 8 від 27.10.2000 р.

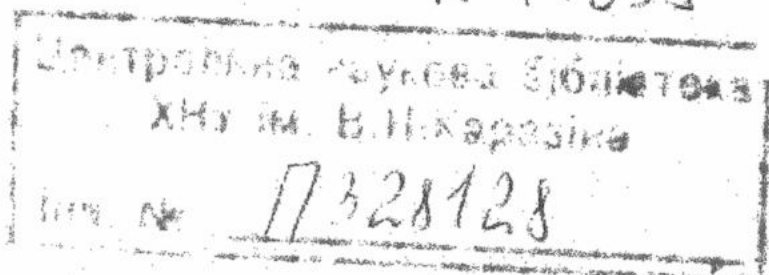
Адреса редакційної колегії: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 20,
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,
факультет фундаментальної медицини, тел./факс (0572) 30-24-55; 45-74-50,
E-mail: ffm@univer.kharkov.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 4063

В 4108000000 – 53 Замовне
226 – 2000

© Харківський національний університет
ім. В.Н. Каразіна, 2000

K-14038



З М І С Т

Огляди

<i>Яблучанський М.І.</i> ФАКУЛЬТЕТ ЯК ФАКУЛЬТЕТ? НІ, ЗНАЧНО КРАЩИЙ! (історичний нарис).....	5
<i>Грищенко В.О., Лахно І.В.</i> ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК (лекция для будущих акушеров-гинекологов).....	10
<i>Чугунов В.В.</i> «УРОСЕКСОЛОГИЯ»: ИСТОРИЯ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА В СЕКСОЛОГИИ В XIX — ПЕРВОЙ ТРЕТИ XX ВЕКА.....	14

Фундаментальні дослідження

<i>Babijchuk V.G.</i> PERMEABILITY OF BLOOD BRAIN BARRIER FOR CARDIOTROPIC SUBSTANCES UNDER HYPOTHERMIA AND HYPERTENSION.....	18
<i>Chmilenko F.A., Sapa Yu.S., Chmilenko T.S., Kharun M.V.</i> THE POLYVINYLPYRROLIDONE CONTENT CONTROL IN DRUGS AND BIOLIQUIDS.....	22
<i>Dzuba V.N., Nikitchenko Yu.V., Shmonina T.A.</i> ISCHEMIA EFFECT ON ATPase ACTIVITY OF HEART MITOCHONDRIA IN YOUNG AND OLD RATS.....	24
<i>Godlevsky L.S., Shandra A.A., Brusentsov A.I., Barnyak E.M., Mazko A.M., Mandel A.V., Zhylynska A.V., Oleynik A.A.</i> EEG PECULIARTIES AND KINDLED SEIZURES UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION.....	28
<i>Grebeniuk L.A., Popkov A.V., Shchurov V.A.</i> THE VARIETY OF FACTORS THAT INFLUENCE THE BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE LIMB SKIN DURING LENGTHENING.....	33
<i>Лахно І.В.</i> МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РОДОВЫХ СХВАТОК.....	37
<i>Максименко Е.Г., Савченко В.Н.</i> УРОВЕНЬ ТРИПТОФАНА И СЕРТОНИНА В УСЛОВИЯХ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	39
<i>Мойбенко А.А., Сокрут В.Н., Швиренко И.Р., Яблучанский Н.И.</i> СУБСТАНЦИЯ Р И БЕТА-ЭНДОРФИНЫ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	43
<i>Moroz V.A., Starenkiy V.P.</i> RHEABILITATION RESULTS OF PATIENTS WITH ACCIDENT RADIATION INJURIES.....	45
<i>Савченко В.Н., Максименко Е.Г.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ И СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ.....	49
<i>Стрижельчик Н.Г.</i> ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ.....	54
<i>Тамм Т.И., Бардюк А.Я., Говоруха Т.П., Репин Н.В.</i> СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТЕ И КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ.....	58
<i>Taran G.I.</i> MORPHOMETRICAL CHANGES OF DUPLEX KIDNEYS IN CHILDREN IN DIFFERENT DEGREE OF URODYNAMICS INFRINGEMENT AND WITHOUT URODYNAMICS INFRINGEMENT.....	61

<i>Vyschanskyy I.P., Kadnikova N.G., Martsenyuk V.F.</i>	
THE ANALYSIS OF VIABILITY EVALUATION METHOD FOR MICROORGANISM CELLULAR FORMS AFTER CRYOPRESERVATION.....	64

Клінічні дослідження

<i>Захарченко Ю.Б.</i>	
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАЗОБИЛИАРНОГО ДРЕНАЖА.....	68
<i>Мартимьянова Л.А., Макиенко Н.В.</i>	
УСТОЙЧИВОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ В ПЯТИМИНУТНЫХ ИНТЕРВАЛАХ ИЗМЕРЕНИЙ.....	71
<i>Stepanov A.V.</i>	
HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DURING SESSION OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY.....	75
<i>Феськов О.М.</i>	
ВИКОРИСТАННЯ ПРИМОЛЮТ-НОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДО-КРИННОЇ БЕЗПЛОДНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЕНДОМЕТРІЇ.....	80
<i>Хворостов Е.Д., Цивенко А.И., Бычков С.А.</i>	
ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.....	83
<i>Vakulenko I.P., Momot N.V., Savchenko E.A.</i>	
ULTRASOUND AND COMPUTER TOMOGRAPHY IN STAGING OF PANCREATIC CARCINOMA IN PATIENT WITH CHRONIC PANCREATITIS.....	85
<i>Яблучанский Н.И., Каменская Э.П.</i>	
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.....	88

Ювілеї

<i>Наумова Э.А.</i>	
ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ БОБИН – ИЗВЕСТНЫЙ АНАТОМ И АНТРОПОЛОГ УКРАИНЫ.....	92

УДК 61(091)

ФАКУЛЬТЕТ ЯК ФАКУЛЬТЕТ? НІ, ЗНАЧНО КРАЩИЙ! (історичний нарис)

М.І. Яблучанський

Декан факультету фундаментальної медицини

Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна

РЕЗЮМЕ

Із здобуттям Україною незалежності відновилося 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 р., 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. більшовики закрили всі університети, професура яких не підтримала радянську владу, а на їх місці виникло багато розділених 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 покладено університетські статuti 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 – лікарського 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. Кнігін, 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 семіотики 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, факультет

тетської 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. Тимчасово функціонувало вже чотири клініки – терапевтична, хірургічна, акушерська й офтальмологічна. Довгий час вони не мали спеціальних приміщень і розташовувалися у невеликому флігелі у дворі 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 ЗНАНЬ 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 складалися при переході з II на III курс і включали анатомію, гістологію з ембріологією і хімію. Значущість цих іспитів визначалася тим, що студент, який складав 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 «Изъяснение действия на тело человеческое минеральных вод в Полтавской губернии». У цьому ж році він виступив на університетському зборі з промовою «О физических способах жизни». У 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 в 1826 р. 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. Трінклера, акушера І.П. Лазаревича, офтальмолога Л.Л. Гіршмана, фізіолога В.Я. Данілевського та ін. 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. У 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 наукову 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 Україна 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 поклало початок Харківській медичній академії, реорганізований у 1921 р. в Харківський медичний інститут, який, у свою чергу, було перейменовано в 1994 р. 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 не втілення 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, на якому сьогодні більша половина студентів навчається за умов 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. 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 студентів (24) 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 післядипломної 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 створенням у 1997 р. на базі університету НДІ застосування лазерів у біології і медицині.

Велику допомогу факультету при його організації надав Донецький медичний інститут, який 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.

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, орґано-зберігаючі 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. видавався науковий медичний журнал англійською мовою «School of Fundamental Medicine Journal», який в 2000 р. перейменовано у «Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна» серія «Медицина». Встановлено 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 випускників 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 – це успіх факультету, університету, держави.

ПІСЛЯМОВА АБО ОБСТАВИНИ МОГО ДЕКАНСТВА

Після прийняття рішення про відродження медичної освіти перед керівництвом Університету повстало завдання пошуку кандидатури на посаду декана. Вибір впав на мене. Можливо тому, що, крім медичного інституту, 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 Тара-

пова 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.

Розпочинати прийшлося з «нуля». Група студентів, які мали вивчати медицину, вже півроку «вгризалася» 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 акредитовано з медицини на найбільш можливий термін – до 2009 р.

Незрозуміла, безпідставна боротьба гаяла час. Але були і позитивні моменти. Виявилося, 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 у «Фантазіях 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. Отже, і покращенню медицини, охорони здоров'я в країні.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805 – 1905) / Под ред. проф. И.П. Скворцова и Д.И. Багалия. Х.: Издание университета, 1905 – 1906.
2. Харьковский государственный университет 1805 – 1980. Исторический очерк / Под ред. И.Е. Тарапова. Х.: Вища школа. 1980.
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. Яблучанський Н.І. Министр задет за «живое», но не хочет это признать //Зеркало недели. 1997. № 43(160). С. 13.
6. Яблучанський Н.І. Выход один – резать или амбиции на крутую должность в теневом кабмине //Зеркало недели. 1997. № 26(143). С. 3.
7. Яблучанський Н.І. Медик широкого профілю //Урядовий кур'єр. 1997. № 92 (1033). С. 6.
8. Яблучанський Н.І. Фантазии на тему советника. Х.: Основа. 2000.

ФАКУЛЬТЕТ КАК ФАКУЛЬТЕТ? НЕТ, ЗНАЧИТЕЛЬНО ЛУЧШЕ! (исторический очерк)

Н.И. Яблучанский

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)

M.I. Yabluchansky

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

УДК 612.621

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК (лекция для будущих акушеров-гинекологов)

В.О. Грищенко, И.В. Лахно

Харьковская медицинская академия последипломного 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 гг. 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 желтое тело, выполнив аутопсию трупа

18-летней девушки в Брюсселе [22]. Незадолго до Везалия миланец Жан Матео де Гарди ввел в науку термин «яичники», при этом сравнивая их с птичьими яйцами. Детальное и четкое описание фолликула и желтого тела впервые дал Ренье де Грааф в работе «De Mullerium Organis Generatoni Invservientionibus», которая была опубликована в 1672 г. [10].

Одновременно с несомненным прогрессом в изучении морфофункциональных особенностей женских гонад были достигнуты 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].

Ученые 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 своем известном полотне «Святой Лука, рисующий богородицу». Томас Уортон, давший железе название щитовидной, писал: «Она во многом придает шее округлость и красоту, заполняя свободное пространство вокруг гортани, прикрывая и сглаживая ее 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 г. не только дал желтому 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 г., а первое хирургическое вмешательство (овариэктомия) было выполнено Епраимом Мак Дауэлом в 1809 г. [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 г., доказать их инкреторную деятельность оказалось куда сложнее [21].

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

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

В 1896 г. Е. Кнауэр 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 действуют через кровь, поддерживают нормальное состояние половой системы [15]. Тогда же В. Бейлис и Е. Старлинг 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 желтого тела [13]. Борн первым назвал желтое тело эндокринной железой, функционирование которой поддерживает развитие беременности. Справедливость его утверждения о том, что «секрет слизистой оболочки матки подавляет деятельность желтого тела», была подтверждена значительно позже в теории «качелей» Арпада Чапо [5]. В 1907 г. Леб, ученик Борна, развил учение своего наставника, доказав, что гормон желтого тела подготавливает матку к nidации оплодотворенной яйцеклетки [21]. Незадолго до этого, в 1904 г. Джон Гальбан провел оригинальное исследование, в котором было установлено, что подкожная трансплантация яичника кастрированной неполовозрелой морской свинки приводит к нормальному половому созреванию, и, следовательно, внутренняя секреция яичников руководит созреванием половых органов [18]. В 1912 г. 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 в. 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 г. он вызвал временное бесплодие у фертильных пациенток подкожной трансплантацией яичников беременных крольчих. К 1931 г. 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 оральный 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 г. К. Стокард и Г.Н. Папаниколау описали изменения слизистой оболочки влагалища в зависимости от фазы менструального цикла, что легло в основу гормональной кольпоцитологии [20], а в 1937 г. 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 г. Аллен и Дойзи продемонстрировали влияние экстракта фолликулярной жидкости на морфологические изменения слизистой оболочки влагалища у самок мышей, а в 1927 г. Корнер и Аллен выделили прогестерон. Они же в 1929 г. четко указали на место продукции эстрогенов (граафов фолликул) и прогестерона (желтое 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 Б. Ашгеймом и С.Цондеком в 1927 г. 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 П.Е. Смитом, который описал фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны [18].

Новой вехой в изучении функциональных свойств яичников стали исследования, проведенные шведским ученым Бенгом Фальком. В 1959 г. Б. Фальк выступил с докладом «Использование микротрансплантатов для определения места продукции эстрогенов в яичниках крыс» на медицинском факультете университета города Лунд, в котором убедительно доказал, что секреция эстрогенов происходит только в трансплантатах, содержащих клетки 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 г. 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 К. Гемзела и Г. Беттендорфа [8; 14] сообщили о первых успешных случаях индукции овуляции с последующим наступлением беременности у женщин с гипогонадотропной ановуляцией при помощи человеческого гипофизарного гонадотропина, а Б. Люненфельд с соавторами [16] описали клинические эффекты постменопаузального гонадотропина. Одно из первых доказательств существования нейrogормона, 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 г. в лаборатории А.В. Шалли был идентифицирован декапептид – релизинг-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 В.Д. Шервинским [1]. Автор сообщил о регулирующем взаимном влиянии нервной системы на железы внутренней секреции, а последних – на тонус нервной системы. М. Блюлер (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), Л.А. Орбели (1935), Селье (1972) [2].

Рождение в Одхэмской больнице (Англия) в 1978 г. девочки после искусственного оплодотворения яйцеклетки и эмбриотрансплантации было отмечено во всем мире как начало новой эры вспомогательных репродуктивных технологий [11]. Методику экстракорпорального оплодотворения разработали ученые медицинского факультета Кембриджского университета – физиолог Эдвардс, гинеколог Бавистер и хирург Стептоу. Первый

в Украине подобный удачный эксперимент был осуществлен в 1990 г. под руководством академика В.И. Грищенко [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. Пущино, 1995.
2. Винник М.І. // Галицький лік. вісн. 1999. Т.6. Ч.1. С.101–104.
3. Грищенко В.И., Парашук Ю.С., Дахно Ф.В. и др. Кробиология и проблема бесплодия. К.: Наук. думка, 1990.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А. // Междунар. мед. журн. 1999. Т. 5. № 1. С. 89 – 90.
5. Репродуктивная эндокринология: в 2-х томах. Пер. с англ. / Под ред. О.С.Йена, Р.Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998.
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 Inservientibus //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.
13. Fraenkel L. // Arch. Gynecol. 1903. Vol. 68. P. 438.
14. Gemzell C.A., Diczfalussy E., Tillinger G. // J.Clin.Endocrinol.Metab. 1958. 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.
22. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica, 1543.
23. Zondek B., Aschheim S. // Klin. Wochenschr. 1927. Bd.6. P. 248–265.

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

О.В. Грищенко, І.В. Лакно

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)

O.V. Grischenko, I.V. Lakhno

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.

«УРОСЕКСОЛОГИЯ»: ИСТОРИЯ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА В СЕКСОЛОГИИ В XIX — ПЕРВОЙ ТРЕТИ XX ВЕКА

В.В.Чугунов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕЗЮМЕ

Рассмотрено становление уросексологии как исторической формы современной медицинской сексологии в разнообразии вариантов ее едентификации (психосексология, нейросексология, гормоносексология, сексология — венерология).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сексология, урология, история, дисциплинарная идентификация, подход

Современная сексология существует, помимо системных парадигм, в ряде форм дисциплинарной идентификации, таких как психосексология, нейросексология, гормоносексология, этносексология, венерология-сексология, сексология-психотерапия, психоаналитическая сексология и др. [1].

Известна и еще одна форма такой идентификации, которая может быть названа «уросексологией». Уросексология — один из основных (и наиболее устойчивых) вариантов дисциплинарной идентичности сексологии, по сей день серьезно затрудняющий процессы ее аутоидентификации. Эта своеобразная форма идентификации имеет глубокие исторические корни, что обусловлено как объективной спецификой сексуальной феноменологии, так и особенностями исторического становления соответствующей дисциплинарной преформы сексологии. Причины сложившейся ситуации, на первый взгляд, вполне очевидные, на самом деле требуют специального рассмотрения.

Исторически уросексология развивается в «протодисциплинарных группах» XIX в., монодисциплинарных подходах первой трети XX в., клинических технологиях «патосексологии» 50 — 60-х гг. XX в. и в рамках андуроурологической школы последней трети XX в.

Факт выделения протодисциплинарных групп сексологии является отражением реальной ситуации: сексология, если так можно назвать разнотематические дисциплинарные преформы, будучи рассеянной по отдельным протодисциплинам, являла собой разрозненные сведения о сексуальности и неотделимом от нее — умеренной и безопасной — репродуктивном здравии (и сами эти ранние дисциплины, исходившие из пределов медицинской практики и действительно составлявшие своеобразные группы, были недостаточно разграничены друг от друга в предмете, контингентах и сфере компетенции).

На основании проведенных исследований выделены следующие протодисциплинарные группы: «половые болезни», «душевные болезни», «частная патология и терапия», «популярная гигиена и общественное здоровье» [2].

«Половые болезни» — ведущая протодисциплинарная группа сексологии, вполне

оформившаяся уже в первой трети XIX в. — объединяла варианты специфического внимания к выделительно-репродуктивной сфере, оформляющиеся в XX в. в виде урологии, венерологии, акушерства-гинекологии, а также андрологии и репродуктологии; в этот реестр были включены и преформы урологических модификаций сексологии.

Основными достижениями протодисциплинарной группы XIX в. «половые болезни» следует признать:

- объективизация методики сексологического обследования;

- введение уро[сексо]логического инструментария;

- своеобразный ракурс проблематизации патологической сексуальности и формирование особой сексологической клиники;

- детальнейшая разработка патосексологической проблематики, особенно касающейся заболеваний мужских половых органов;

- выработка стилистики рекомендаций и подходов к профилактике половых страданий, лишенных морально-евгенического контекста.

Спектр проблематики объединенных в этой группе под этой вывеской протодисциплин был достаточно широк: «венерическія болѣзни» и «болѣзни мочевыхъ путей», «болѣзни предстательной железы» и «болѣзни яичекъ», «болѣзни матки» и «болѣзни клитора», «онанизмъ» и «непроизвольное сѣмяистечение», «бессиліе, бесплодіе, потеря половыхъ способностей» — сущность, предохранительные меры и лечение этих болезней; всю эту похотливую камералистику, пока еще факультативную, уже стремятся вменить в важную обязанность.

Собственно сексологическая проблематика «половых болезней» включала, прежде всего, такую собирательную группу, как *impotentia virilis* (импотенция — в широком понимании термина), расчленявшуюся на *impotentia coeundi* (бессилие) и *impotentia generandi* (бесплодие), причем под последний отдел отводилась большая часть материалов. Представители «половых болезней», будучи приверженцами идеи главенствующей роли анатомио-физиологического субстрата [сек-

суальности] — идеи заманчивой и непротиворечивой — тяготели к рассмотрению вопросов «мужского безсилія».

Это суждение не противоречит реально более объемному перечню общей проблематики «половых болезней», включающей также болезни матки и клитора, вопросы «женского бесплодія» и даже «особенные болѣзненные припадки, происходящие отъ потери женской слизистой влаги»: матка всего лишь половой орган, и в этой связи ее физиология и патология попадают в круг этой обширной проблематики, без каких-либо сексологических построений.

Популярные во второй половине XIX — начале XX вв. труды Em. Josand'a дают специфические контуры сексологической проблематики «половых болезней», типичного ее варианта: это онанизм, или рукоблудие; непроизвольные потери семени, сперматорея, поллюции; наконец — бессилие и бесплодие (ослабление, потеря половой способности) [4; 5]. Системно-медицинские практики первой трети и второй половины XX в. придавали этой проблеме общую нозологическую завершенность; его знакомые стигмы не утрачивают своего значения и сегодня, но уже в виде онанофобии и сексуально-поведенческой дезадаптации — в самостоятельной современной практике проблематизации солитарной сексуальности [6, с. 145 — 150], также характерной для системных модификаций сексологии.

Свойственная клиническим дисциплинам синергия диагностики и терапии, впоследствии повлекшая парциализацию клиники урологического подхода первой трети XX в., серьезно осложнит становление гармоничной сексологической клиники, создаст предпосылки построения искажающей эпидемиологии и, в ее различных модификациях, приведет к нанесению ощутимого вреда, даже по признаниям представителей уросексологии.

Мастерское владение инструментарием и выраженная эффективность проводимых процедур заставляют обращаться и к лечению женщин. Сформулированная в представлениях «функции воспроизводства», женская сексологическая клиника «половых болезней» XIX в. размыта и поверхностна. Причины, обусловившие ее появление, состоят в том, что болезни матки рассматриваются всего лишь как вариант болезней половых органов.

Воззрения адептов «половых болезней» неоднократно подвергались критике со стороны представителей системных модификаций сексологии: локалистский подход, механистичность, фиксация на анатомо-физиологическом субстрате сексуальности (мужчины), и даже прямой вред, наносимый при проведении эндоуретральных манипуляций. Однако критика наивно-механистических воззрений, которая с формальной точки зрения выглядит справедливой, а по-существу — неправомерная, должна быть направлена скорее не

на типичных представителей «половых болезней», а на приверженцев оформляющегося позднее урологического подхода, наследующего свойственные этой протодисциплинарной группе взгляды на диагностику и терапию измененной репродуктивной сексуальности (и этиопатогенез этих, подчас необратимых, изменений), нарушенной в силу неправильного, слишком частого, расточительного, или же невежественного, а может быть, даже и извращенного — ею пользования.

Впрочем, урологический подход — не единственный официальный наследник этой объемистой протодисциплинарной группы: несколько позже половые болезни — это уже не столько патология половых органов (и репродукции), сколько эпидемиология и клиника их венерических поражений; тогда как поздние варианты урологического подхода и соответствующие клинические технологии «патосексологии» говорят уже о болезнях половых органов — в т. ч. и о сексологическом спектре этих заболеваний, — первые модификации клиники этих передающихся половым путем инфекционных «половых болезней» являются чистой венерологией, — в них порой нет даже и тени традиционного социально-предохранительного контекста [7], а последующие — это уже мини-энциклопедии половой патологии — той же венерологии, но уже затрагивающей сексологическую проблематику [8]. Впрочем, венерологи всегда считали, что борьба с венерическими болезнями — центральная проблема «полового вопроса» [9].

Помимо этого, на отдельную часть — впрочем, весьма незначительную — клиники первоначальных «половых болезней» претендовала впоследствии гинекология: разумеется, из соображений «общей гигиены женщины».

Итак, в рамках протодисциплинарной группы XIX в. «половые болезни» сформированы преформы «уросексологии» как варианта монодисциплинарной идентификации сексологии, сохраняющей свои позиции вплоть до настоящего времени.

Урологический подход первой трети XX в. унаследовал основные теоретико-практические построения протодисциплинарной группы XIX в. «половые болезни», что определило направленность тематики исследований, спектра проблематики и характерные черты диагностико-терапевтического аппарата.

Закрепление тенденций урологического подхода в сексологии привело к формированию такого стойкого и монотонного варианта [моно]дисциплинарной идентификации сексологии, как уросексология.

В первой трети XX в. проблематика этой специфической околосексологической сферы врачебной практики несколько видоизменяется. На основании сопоставления проблемных сфер и тематики публикаций «половых болезней» и урологического подхода нами были определены две основные тенденции этого процесса:

— она сужается вследствие тенденций раздробленности и периферийности сексологии, особенно заметных в рамках уросексологии; особо показательно, что негативные тенденции дезинтеграции приводят к появлению казуистических парциальных «клиник» [10];

— происходит постепенное смещение акцентов с гипертрофии и воспаления семенного бугорка и атонии устьев семявыносящих протоков — как причин половых расстройств, — на предстательную железу, в т. ч. патологию ее секреторной деятельности.

В первой трети XX в. публикуется множество посвященных уросексологическим вопросам работ, как отечественных, так и переводных — Г.И.Барадулина, А.И.Васильева, А.В.Вишневого, В.И.Здановича, Н.А.Михайлова, С.М.Рубашева, Р.М.Фронштейна, Б.Н.Хольцова, В.Н.Шевкуненко, P.Orlowsky, M.Porosz'a и др.

Одним из самых видных представителей урологического подхода считают P.Orlowsky. В предисловии к его работе, Р.М.Фронштейн с известной долей критики отмечает: «Орловский считает, что в основе подлежащих лечению половых расстройств мужчины лежат, главным образом, грубые анатомические изменения со стороны половых органов и в первую очередь — со стороны семенного бугорка» [14, с. 3].

Сам P.Orlowsky подчеркивает: «Учение о значении гипертрофии семенного бугорка для возникновения половой слабости сравнительно молодое. Оно не принадлежит к числу тех счастливых дисциплин, которые, однажды появившись, постепенно затем развиваются благодаря работам многочисленных сотрудников. Почти каждый начинал его с азав, и каждый раз оно вновь погружалось в тьму небытия. Этому учению, детищу эмпирики, всегда не хватало света «точной» науки» [14, с. 51].

Это свидетельство выглядит довольно парадоксально, ведь до сих пор все приверженцы уросексологии объявлялись учениками и последователями M.Lallemand'a; кроме того, в клинической сексологии долгое время, вплоть до 70-х гг. XX в., когда была разработана и внедрена сексологическая антропометрия, а также различные методы аппаратной медицины, в т. ч. позволяющие проводить мониторинг и визуализацию (реофаллография, доплерография, дуплекс-ультрасонография, кавернозография и др.) не было ничего более объективного, чем инструментальные методики локалистов. Так, Г.С.Васильченко говорит: «Орловский (Orlowsky), один из наиболее последовательных продолжателей Ляллемана, работая в век широкого и прочного внедрения эндоскопии, не мог освободиться от преувеличения патологического влияния семенного бугорка с его гипертрофиями, как Порош (Porosz) —

от чрезмерного преувеличения болезненных изменений предстательной железы.

Взгляды этих авторов, так же как и взгляды их учеников и последователей, уже не подвергаются таким активным нападкам, ибо для них надежным щитом служит флаг объективной методики» [14, с. 5].

Очевидно, причина таких диаметрально противоположных суждений кроется за тем обстоятельством, что кажущееся извне школой, или что видится таковой впоследствии в истории науки, на самом деле зачастую ею не является. В данном случае причина этой кажущейся сплоченности, по-видимому, состоит в однообразии применявшихся инструментальных методик — по крайней мере, их тонкости практически неразличимы со стороны.

Воззрения P.Orlowsky на лечение патологических выделений семени и половой неврастения, а также гипертрофии семенного бугорка вполне типичны для представителей уросексологии первой трети XX в.: последовательное использование эндоуретральной фарадизации, лечения психрофором, инстилляций серебра, применяемых для того, чтобы «постепенно приучить уретру к инструментальному раздражению и, таким образом, подготовить ее к травме, причиняемой задней уретроскопией» [13, с. 151]. Наряду с этим — «чисто этиологическим» — лечением, — а при этом многочисленные случаи из практики «постоянно вновь убеждают нас в том, что cessante causa после прижигания семенного бугорка, вызванная гипертрофией его импотенция гладко излечивается без каких-либо других лечебных мероприятий», — используются эндоуретральная фарадизация и гальванизация, — «для того, чтобы иметь возможность воздействовать на одновременно существующую психическую импотенцию» [13, с. 156 – 157]. Эта черта — стремление к опосредованному воздействию на психику пациента — положительно характеризует урологический подход и свидетельствует об отношениях содержательной близости с протодисциплинарной группой XIX в. «половые болезни» (хотя употребление аморфного термина «психическая импотенция» было свойственно в тот же период и протодисциплинарной группе «частная патология и терапия»).

Таким образом, в первой трети XX в. происходит постепенное смещение акцентов с традиционных проблемных областей уросексологии — гипертрофии и воспаления семенного бугорка и атонии устьев семявыносящих протоков, как причин половых расстройств, — на предстательную железу, в т. ч. патологию ее секреторной деятельности.

Именно в отграниченной области медицинской практики, сложившейся вокруг физиологии и патологии деятельности предстательной железы, которая — как и иные

органи, «близкі до ендокринних», — має свою внутрішню секрецію, можна бачити ті загальні тенденції 20 — 30-х рр., які втілювалися в ендокринологічному підході (і тут буде доречно згадати і гормонорефлексологію).

Послідуючі декілька десятиліть воззрення представників урологічного підходу не мали великого розповсюдження, існуючи в формі обмеженої області практичної лікарської діяльності, чия функціонування визначалося необхідністю надання допомоги пацієнтам з статевими розладами. Тенденції урологічного підходу з новою силою втілюються

в структурному підході «патосексології» 50 — 60-х рр. ХХ в., і закріплюються в одній з найбільш в свої часи Київської андро-(сексо)патологічної школі І.Ф.Юнди, яка по сей день викликає серйозне викривлююче впливу на процес дисциплінарної ідентифікації сексології (в Україні специфіка дисциплінарної ідентифікації сексології була обумовлена тим обставиною, що Український науково-методичний центр сексопатології був організований при НІІ [нефро-]урологічного профілю, причому в складі центру, крім клініки сексопатології, входили лабораторії ендокринології і сперматології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чугунов В.В. Клиника и дисциплинарная эволюция сексологии. К.: Здоров'я; Х.: Око, 2000.
2. Чугунов В.В. Система сексологии: В 4 т. Т. 1: Отечественная сексология в XIX — XX веках (Историко-теоретическое исследование). Х.: Основа, 1995.
3. Иноевс Х. Сперматорея или описание вредного влияния потери плодотворной влаги на здоровье человека, болезней, от того происходящих, и способа лечения оных: В 2 ч. С.-Пб.: Типогр. А.Дмитриева, 1850.
4. (Josand Em.) Жозан Эм. Преждевременное истощение человека, зависящее от болезней половых органов и мочевых путей у мужчины и женщины: В 5-ти ч. М.: Типогр. В.Готье, 1866.
5. (Tissot S.A.) Онанизм. Разсуждение о болезнях происходящих от малакии. Сочиненное доктором медицины г. Тиссотом. Перевод с французского [Петра Яковлева]. М. тип. А.Решетникова, 1793.
6. Чугунов В.В. Повседневные и интерпретирующие (системные и маргинальные) практики экологии сексуальности (Методология, эволюция, моделирование). Х.: Академия сексологических исследований, 1998.
7. (Lang E.) Ланг Э. Учебник половых болезней: Пер. с нем. М.Б.Блюменау /Под ред. Т.П.Павлова. С.-Пб.: Изд-е журн. «Практическая Медицина» (В.С.Эттингер), 1906.
8. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл. справ. К.: Укр. энцикл.; М.: «АСТ-Пресс», 1994.
9. (Bloch I.) Блох И. Половая жизнь нашего времени и ее отношение к современной культуре: Пер. с 6-го нем. изд. Е.Гордон, Г.Вулиха. 2-е изд. / Под ред. М.Бройдо. С.-Пб.: Типогр. тов-ва «Общественная Польза», 1911.
10. Васильев А.И. Заболевание семяного бугорка. Дисс. ... докт. медицины. С.-Пб.: [Военно-медицинская академия]; Типогр. Шт. Отд. Корп. Жандармовъ, 1912.
11. Фронштейн Р.М. Заболевания простаты в свете учения об ее внутренней секреции // Фронштейн Р.М. Избранные труды / Отв. ред. Б.Д.Петров. М.: Медгиз, 1953. С. 317 — 324.
12. Хольцов Б.Н. Функциональные расстройства мужского полового аппарата. Л.: Практическая медицина, 1926.
13. (Orlowsky P.) Орловский П. Половая слабость мужчины: Пер. с 3-го нем. изд. И.М.Эпштейна / Под ред. и с предисл. Р.М.Фронштейна. М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1928.
14. Васильченко Г.С. Патогенетические механизмы импотенции. М.: Медгиз, 1956.

«УРОСЕКСОЛОГІЯ»: ІСТОРІЯ УРОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ В СЕКСОЛОГІЇ В ХІХ — ПЕРШІЙ ТРЕТИНІ ХХ СТОЛІТТЯ

В.В.Чугунов

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ

Стаття відтворює становлення уросексології як історичної форми сучасної медичної сексології у різноманітні варіанти її ідентифікації (психосексологія, нейросексологія, гормон-сексологія, сексологія-венерологія).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сексологія, урологія, історія, дисциплінарна ідентифікація, підхід

«UROSEXOLOGY»: THE HISTORY OF THE UROLOGICAL APPROACH IN SEXOLOGY IN THE XIX — AT THE BEGINNING OF THE XX CENTURE

V.V. Chugunov

Medical academy for postgraduated education, Kharkov

SUMMARY

The article reconstructs the formation of urosexology as historical form of modern medical sexology in the variety of types of its identification (psychosexology, neurosexology, gormonosexology, sexology-venerology).

KEY WORDS: sexology, urology, history, disciplinary identification, approach

Центральна наукова бібліотека
ХНУ ім. В.Н.Каразіна

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

V.G. Babichuk

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, catechola-mines, 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 neuroendocrinic 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 wave-likeness law» [10]. Practically in any quite a complete work devoted to the problem of a stress one can find multiple evidence of a wave-likeness 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 effects. 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 car-

diac 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 craniocerebral 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 electro-generator 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 supplied 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 (Mo), mode amplitude (MoA), variational swinging-off (ΔX),

the index of regulatory system tension ($TI = \text{Amo}/2\Delta X \times m_0$), index of vegetative equilibrium ($VEI = \text{Amo}/\Delta X$), 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 up to 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 ($32^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$), 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 $^3\text{H-A}$ and $^3\text{H-HA}$, 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 Mo (points to the most probable level of blood circulation system functioning) during a slightly changed variational span ΔX (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 intersystemic 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.

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 demon-

strated, that vagus nerves cause on a heart both negative and positive dromo-, ino-, chronotropic effects, obviously stipulated by switching pre-ganglionic 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].

Table 1

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

Experiment's conditions	Rate of the heart's beats (% of the norm)		BBB permeability coefficient (Cp)	
	A	HA	³ H-A	³ 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);

³N-A- 20μl of solution 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)

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 _C , min			
		0	45	65	85
NE	RHB, % of the norm	115±5	110±4	60±5*	105±6
³ 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
³ 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);

³N-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)

The investigation results demonstrated, that to the 45th and 65th minute of a cold effect during AC and NE systemic introduction the central effect on RHB was respectively observed, i.e. NE did not increase, but decreased, and AC did not inhibit, but accelerated the palpitation (table 2). 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 complicate 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 ³H-HA and ³H-AX were corresponded on different stages of 0,1 RG in a complete correspondence with the moment of their central effects (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 permeability. 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 in-

formation 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	ΔX	AMo	TI	VEI	VRI	I_k	m_o	Sm
Hypothermia	157.9 $\pm 7.2^*$	108.7 ± 3.1	115.5 $\pm 4.2^*$	66.3 $\pm 6.4^*$	43.8 $\pm 3.3^{**}$	54.6 $\pm 6.1^{**}$	27.3 $\pm 5.1^{**}$	27.8 $\pm 4.8^{**}$	70.8 $\pm 6.6^*$
Hypertension	76.4 $\pm 6.1^*$	110.5 $\pm 3.1^*$	135.9 $\pm 5.2^*$	120.2 $\pm 4.4^*$	111.1 $\pm 3.3^*$	120.2 $\pm 5.4^*$	20.1 $\pm 7.1^*$	26.4 $\pm 6.4^{**}$	60.4 $\pm 6.3^*$

* - differences in comparison with the control are statistically significant ($P < 0.05$).

Side by side with this the disturbance of the shape of distribution curve was observed. It was assymetric 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 circu-

lation regulation (control contours 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.: Наук. думка, 1992.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.
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.
7. Селье Г. // Стресс без дистресса. Рига: Виеда, 1992.
8. Словарь физиологических терминов. М.: Наука, 1987.
9. Hoff F. Fieber. // Stuttgart: Thieme, 1957. P.19-21.
10. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука, 1986.
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. Styken-Boudie H.A. Catecholamine receptors in nervous system. Nijemenen, 1975.

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

В.Г. Бабийчук

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 ацетилхоліна (АХ) при гіпотермії залежить від підвищеної проникливості гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що необхідно ураховувати 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 холодні впливи, катехоламіни, гематоенцефалічний бар'єр, емоційний стрес

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ КАРДИОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ГИПОТЕРМИИ И ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Г. Бабийчук

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 систем, 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

УДК 615.017

THE POLYVINYLPYRROLIDONE CONTENT CONTROL IN DRUGS AND BIOLIQUIDS

F.A. Chmilenko, Yu.S. Sapa, T.S. Chmilenko, M.V. Kharun
Dniepropetrovsk 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 desintoxication and prolongational actions and also as a pellet extender and in other forms for peroral 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 ($M_{PVP} = 8,0 \cdot 10^3$). 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 ionometer 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

(NH₄)₂SO₄ during 20 minutes for quantity transferring PVP in organic phase. Then an organic phase 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	λ_{mass}	λ_{add}	pK	pH _{1/2}	$\Delta\lambda$	$\Delta\text{pH}_{1/2}$	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 $M_{\text{PVP}} = 8 \cdot 10^3$.

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 ± 0.7	0.04
14.0	13.6 ± 0.7	0.03
20.5	19.8 ± 1.3	0.04
35.4	34.6 ± 1.4	0.02

REFERENCES

1. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука. 1970.
2. Zipf K. // Klin. Wsch. 1944. Vol. 23. P. 340-344.
3. Ammon R., Nubling W. // Arzneimittelforsch. 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

Ф.О. Чміленко, Ю.С. Сапа, Т.С. Чміленко, М.В. Харун.
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 Гемодезі-Н та сечі. Помилка методики склала менше 4%.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: полівинілпірролідон, Гемодез-Н, спектрофотометрія

КОНТРОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

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

РЕЗЮМЕ

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

УДК 616:57.017

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

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

dium 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°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 incubation medium before the addition of homogenate.

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

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 H^{+} conductance 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 Mg^{2+} ATPase is functioning more active (table 1). After addition of EDTA the enzyme activity decreases because of Mg^{2+} deficiency as a result of EDTA- Mg^{2+} – complex formation.

Table 1

The total ATPase activity of rat heart homogenates (nmol P_i /min·mg protein; n = 6 - 9)

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
3 months			
-	100.5 $\pm$ 10.1	176.3 $\pm$ 11.6*	178.3 $\pm$ 13.3*
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*
24 months			
-	90.2 $\pm$ 6.7	165.3 $\pm$ 10.2*	150.5 $\pm$ 10.2*
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 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.

In the presence of Mg^{2+} 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^{2+} efflux from mitochondrial matrix takes place during ischemia [5]. And it leads to lowering of H^{+} ATPase activity since the true substrate for this enzyme is Mg^{2+} – ATP complex (table 2). Adding Mg^{2+} to the medium we supply Mg^{2+} 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

Table 2

DNP-stimulated ATPase activity of rat heart homogenates (nmol P_i/min·mg protein; n = 5 - 10)

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
3 months			
-	259.6 ± CAPut!'.7	266.7 ± 21.5	191.4 ± 22.4*
Mg ²⁺	285.3 ± 15.0	285.2 ± CAPut!'.5	275.1 ± 15.6
EDTA	214.2 ± 18.8	174.4 ± 13.8	141.3 ± 21.6*
24 months			
-	291.7 ± 15.5	244.0 ± 17.1**	174.6 ± 11.5*,**
Mg ²⁺	302.7 ± 16.0	294.1 ± 14.9	252.3 ± 18.1**
EDTA	244.3 ± 11.7	182.6 ± 6.7*	122.7 ± 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

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 activity 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⁺ - 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 (-Mg²⁺ and +Mg²⁺, 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_i/min·mg protein; n = 5 - 10)

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
3 months			
-	56.2 ± 4.7	64.2 ± 2.7	63.2 ± 6.3
Mg ²⁺	123.9 ± 8.0	129.7 ± 10.4	127.1 ± 5.5
24 months			
-	63.9 ± 1.7	63.9 ± 3.6	57.8 ± 4.8
Mg ²⁺	131.3 ± 14.2	138.5 ± 13.3	132.1 ± 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 Mg²⁺ 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.

From the data presented (table 4) the clear age peculiarities of the enzyme functioning (medium without Mg²⁺) 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 Mg²⁺ in the assay medium normalized situation in 3-months old rats whereas in 24-months old animals Mg²⁺ only slightly ameliorated situation as compared with the results obtained in the medium without Mg²⁺.

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

Table 4

Oligomycin-sensitive DNP-stimulated ATPase activity of rat heart homogenates
(nmol P_i /min·mg protein; n = 6 - 9)

Modes of experiment	Duration of ischemia, min		
	0 (control)	30	120
3 months			
-	210.5 ± 23.6	216.3 ± 15.7	143.1 ± CAPut!'.4*,**
Mg ²⁺	161.4 ± 9.0	155.6 ± 11.7	148.0 ± 14.0
EDTA	166.4 ± CAPut!'.8	132.9 ± 11.0	104.1 ± 16.9*
24 months			
-	230.3 ± 14.6	180.2 ± 16.5*	120.3 ± 8.8*,**
Mg ²⁺	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

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 Mg²⁺ 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.
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., Suganuma 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., Suganuma Y., Hasegawa H. et al. // Circulation. 1997. Vol. 95, № 11. P. 2559 - 2566.
9. Болдырев А.А. Транспортные иденонинтрифосфатазы. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1977.
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.

ВПЛИВ ІШЕМІЇ НА АТФАЗНУ АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ МОЛОДИХ І СТАРИХ ЩУРІВ

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

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, АТФазна активність, вікові особливості

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ НА АТФАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

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

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, що молоді 3-місячні крыси більш стійкі до ішемічного пошкодження миокарда, ніж старі тварини.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: серця крыс, тотальна ішемія миокарда, АТФазна активність, вікові особливості

УДК 616.8

EEG PECULIARITIES AND KINDLED SEIZURES UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

L.S. Godlevsky, A.A. Shandra,¹ A.I. Brusentsov,² E.M. Barnyak, A.M. Mazko, A.V. Mandel, A.V. Zhylynskaya,² A.A. Oleynik¹

Biophysics, Computer Science and Medical Devices Department, Dept. of Normal Physiology,¹ Dept. of Neurology,² 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 – 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 stereotactically 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= 4.7; 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 mA, 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 (mV^2) 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/ms. 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 cm. 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 μm) 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 ($P < 0.05$).

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

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

	Amygdala (left)	Amygdala (right)	Frontal cor- tex (left)	Occipital cortex (left)	Hippocampus (right)
DELTA RHYTHM					
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* (!)
THETA RHYTHM					
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
ALPHA RHYTHM					
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 (!)
BETA RHYTHM					
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
GAMMA RHYTHM					
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 μV^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.

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 ± 6.0 s in the sham-TMS rats and 32.3 ± 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 struc-

tures, 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 frequencies 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].

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 epileptogenic 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.

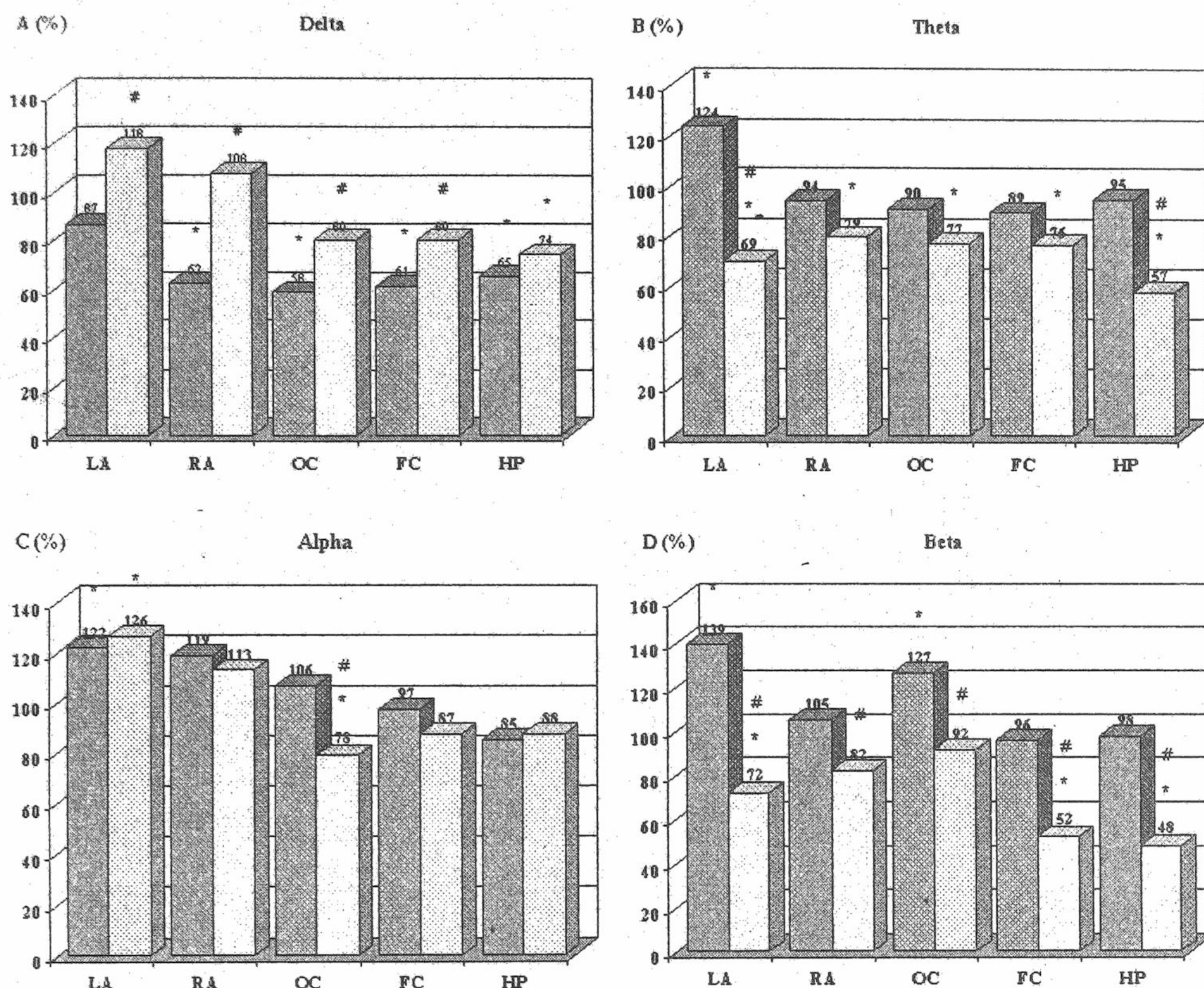


Fig. Effect of TMS on the dynamics of power of different EEG bandwidths in brain structures at the beginning (dark column) and end (light column) of kindled epileptiform discharge. LA and RA, left and right amygdala; OC and FC, occipital and frontal cortex; HP hippocampus. The power index is shown as 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.

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 propagation 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. Lüscher 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. Odessa: Astroprint, 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.N. 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 СУДОРОГ ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО МАГНІТНОГО ПОДРАЗНЕННЯ

Л.С. Годлевський, О.А. Шандра,¹ О.І. Брусенцов,² Е.М. Барняк, О.М. Мацко, О.В. Мандель,
Г.В. Жулинская,² А.А. Олейник¹

Кафедра біофізики, інформатики та медичної апаратури, кафедра нормальної фізіології,¹ кафедра неврології² Одеського державного медичного університету

РЕЗЮМЕ

Транскраниальне 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 фоновой 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: транскраниальна магнітна стимуляція, мигдаликовий кіндлінг, ЕЕГ, судороги

ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ И КИНДЛИНГОВЫХ СУДОРОГ В УСЛОВИЯХ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Л.С. Годлевський, А.А. Шандра,¹ А.И. Брусенцов,² Е.М. Барняк, А.М. Мацко, А.В. Мандель,
А.В. Жулинская,² А.А. Олейник¹

Кафедра биофизики, информатики и медицинской аппаратуры, кафедра нормальной физиологии,¹ кафедра неврологии² 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. Амигдаларная 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, амигдаларный киндлинг, ЭЭГ, судороги