

18. *Active zone proteins are dynamically associated with synaptic ribbons in rat pinealocytes* / I. Spiwox-Becker, C. Maus, S. Tom Dieck [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2008. – Vol. 333, N 2. – P. 185–195.
19. *Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects* / J. Arendt // *J. Biol. Rhythms.* – 2005. – Vol. 20. – P. 291–303.
20. *Cardinali D. P. Melatonin. Physiology and clinical applications* / D. P. Cardinali // *Vertex.* – 2007. – Vol. 74. – P. 288–293.
21. *Circadian difference in firing rate of isolated rat supra-chiasmatic nucleus neurons* / N. I. Kononenko, M. C. Kuehl-Kovarik, K. M. Partin, F. E. Dudek // *Neurosci Lett.* – 2008. – Vol. 436, N 3. – P. 314–316.
22. *Couto-Moraes R. The immune-pineal axis: stress as a modulator of pineal gland function* / R. Couto-Moraes, J. Palermo-Neto, R. P. Markus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1153. – P. 193–202.
23. *Dubocovich M. L. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals* / M. L. Dubocovich, M. Markowska // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 27, N 2. – P. 101–110.
24. *Effect of pinealectomy on the morphology of the chick cervical spinal cord: a stereological and histopathological study* / M. Turgut, T. A. Turkmani, H. Aslan [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1129, N 1. – P. 166–173.
25. *Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance* / C. Ekmekcioglu // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, N 3. – P. 97–108.
26. *Escames G. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm* / G. Escames, D. Acuña-Castroviejo // *Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 48, N 5. – P. 245–254.
27. *Fernández-Tresguerres J. A. Melatonin: old molecule, new medicament* / J. A. Fernández-Tresguerres // *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.).* – 2008. – Vol. 125, N 4. – P. 681–696.
28. *Gene expression in the suprachiasmatic nuclei and the photoperiodic time integration* / B. V. Tournier, J. Birkenstock, P. Pévet, P. Vuillez // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 160, N 1. – P. 240–247.
29. *Kaur S. Optic enucleation eliminates circadian rhythm shifts induced by stimulating the intergeniculate leaflet in Syrian hamsters* / S. Kaur, B. Rusak // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 427, N 2. – P. 107–111.
30. *Kuhlman S. J. Biological Rhythms. Workshop IB: neurophysiology of SCN pacemaker function* / S. J. Kuhlman // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 21–33.
31. *Lack of a time-dependent effect of melatonin on radiation-induced apoptosis in cultured rat lymphocytes* / E. Yurtcu, Y. Guney, M. Ergun [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2007. – Vol. 31, N 10. – P. 1144–1149.
32. *Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions* / R. J. Reiter, D. X. Tan, M. P. Terron [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2007. – Vol. 54, N 1. – P. 1–9.
33. *Melatonin signaling and cell protection function* / F. Luchetti, B. Canonico, M. Betti [et al.] // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, N 10. – P. 3603–3624.
34. *Ontogeny of circadian organization in the rat* / S. Yamazaki, T. Yoshikawa, E. W. Biscoe [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 55–63.
35. *Photoperiodic control of melatonin synthesis in fish pineal and retina* / L. Besseau, R. Vuilleumier, S. Sauzet [et al.] // *J. Soc. Biol.* – 2007. – Vol. 201, N 1. – P. 13–20.
36. *Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance* / R. J. Reiter // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 17, N 2. – P. 273–285.
37. *Reiter R. J. Melatonin: a multitasking molecule* / R. J. Reiter, D. X. Tan, L. Fuentes-Broto // *Prog. Brain Res.* – 2010. – Vol. 181. – P. 127–151.
38. *Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics* / C. Kriegerbaum, L. Gutknecht, A. Schmitt [et al.] // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2010. – Vol. 78, N 6. – P. 319–331.
39. *The aging brain, neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation* / G. Bertini, V. Colavito, C. Tognoli [et al.] // *Ital. J. Anat. Embryol.* – 2010. – Vol. 115, N 1/2. – P. 31–38.

УДК 616-71:005.6

О. А. Тарабрин, д-р мед. наук, проф.,
И. И. Тютрин¹, д-р мед. наук, проф.,
А. В. Туренко, засл. врач Украины,
С. С. Щербаков,
Д. Г. Гариченко

НОВЫЙ МЕТОД В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ *Сибирский медицинский университет, Томск, Россия*

УДК 616-71:005.6

О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін¹, О. В. Туренко, С. С. Щербаков, Д. Г. Гариченко
НОВИЙ МЕТОД У ДОСЛІДЖЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
¹ *Сибірський медичний університет, Томськ, Росія*

У статті висвітлено новий метод дослідження функціонального стану системи гемостазу: апаратно-програмний комплекс для клініко-діагностичних досліджень реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд». Показана кореляція представленого методу з традиційними методиками дослідження системи гемокоагуляції. Доведено переваги досліджуваного методу.

Ключові слова: ТЕЛА, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, діагностика.

UDC 616-71:005.6

O. A. Tarabrin, I. I. Tyutrin¹, A. V. Turenko, S. S. Shcherbakov, D. G. Garichenko
A NEW METHOD OF STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF
AGGREGATE BLOOD CONDITION REGULATION SYSTEM

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ The Siberian Medical University, Tomsk, Russia

This article presents a new method for studying the functional state of the haemostatic system: apparatus-program complex for clinical diagnostic studies of blood rheological properties ATM-01M "Mednord". It is presented the correlation of this method with the traditional methods of hemocoagulation blood research.

Key words: pulmonary embolism, deep venous thrombosis of the lower extremities, diagnostics.

Известно, что тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимают важнейшее место в структуре послеоперационной заболеваемости и смертности, причем эти осложнения характерны как для хирургических, так и для ортопедических больных [1; 2]. По данным В. Dahlback (1995), ежегодная частота возникновения ТГВ составляет 100 случаев на 100 тыс. населения, при этом тромбоэмболические осложнения занимают третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний — после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Впечатляет и тот факт, что, например, в США от ТЭЛА — одного из наиболее тяжелых последствий ТГВ — погибает около 200 тыс. человек в год. По сообщениям разных авторов, в общей структуре смертности среди госпитальных пациентов ТЭЛА составляет от 7,2 до 10 %, а по данным The Worcester DVT Study, опубликованным еще в 1991 г., ежегодно регистрируется 170 тыс. новых и 90 тыс. повторных эпизодов тромбозов и тромбоэмболии. Более того, L. Futterman и L. Lemberg (2004) отмечают, что ТГВ и ТЭЛА — причина ежегодных 250 тыс. госпитализаций в США. Однако нельзя исключать, что реальные показатели частоты встречаемости и смертности от тромбоэмболических заболеваний могут быть еще выше, так как ТГВ часто протекает бессимптомно. Не более чем у одного из каждых пяти больных, погибших от ТЭЛА, имелись клинические признаки ТГВ, и лишь 10 % нефатальных венозных тромбозов могли быть диагностированы при жизни пациента [3]. Таким образом, в большинстве случаев, когда ТЭЛА — непосредственная причина смерти, предшествующий тромбоз не диагностируется ни клинически, ни лабораторно, ни с помощью инструментальных методов исследования, а обнаруживается лишь при аутопсии. Те же авторы справедливо отмечают, что в настоящее время нет ни одного клинического, лабораторного или инструментального признака, которые с вероятностью 100 % свидетельствовали бы о наличии ТЭЛА и ТГВ, и что многие клинические симптомы, которые традиционно считались специфическими, обнаруживаются в 1–54 % случаев (в зависимости от симптома), но не более [3].

Учитывая все вышесказанное, актуальным является внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, которые были бы эффективны, достоверны и позволяли проводить

исследования в режиме реального времени. Аппаратно-программный комплекс для клинко-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» предназначен для непрерывной регистрации основных параметров процесса образования сгустка крови и его лизиса (рис. 1).

Принцип действия прибора заключается в регистрации вязкостных характеристик крови или плазмы в процессе ее свертывания путем измерения энергии затухания колебаний механического резонансного элемента (зонда), находящегося в исследуемой пробе, помещенной в термостатируемую кювету. Возбуждающий пьезоэлектрический преобразователь вызывает плоские звуковые колебания зонда с заданной амплитудой. Механическая энергия затухания колебаний зонда, зависящая от изменяющихся характеристик исследуемой среды, превращается приемным пьезоэлектрическим преобразователем в электрический потенциал и регистрируется потенциометром. При этом измерение исследуемых характеристик пробы происходит непрерывно [4; 5]. Прибор дает возможность вывести на ПК график изменения сопротивления исследуемой среды колебания зонда, закрепленного на виброэлектрическом датчике, а программное обеспечение (ИКС ГЕМО-3) обеспечивает расчет соответствующих амплитудных и хронометрических параметров.

С помощью прибора определялись показатели: a_1 — текущий показатель агрегатного со-



Рис. 1. Внешний вид аппарата для клинко-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд»

стояния крови; t_1 — текущее время, мин; A_0 — начальный показатель агрегатного состояния крови в момент времени t_0 ; A_1 — амплитуда контактной фазы коагуляции, отн. ед.; t_1 — время контактной фазы коагуляции, мин; ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ВСК — время свертывания крови, мин; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ВПС — время полимеризации сгустка (t_4), мин; АПС — амплитуда полимеризации сгустка (A_4); ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; МА — максимальная плотность сгустка (фибрин-тромбоцитарная структура крови); Т — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови), мин; ИТС — интенсивность тотального свертывания крови; ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка.

Исследования функционального состояния системы гемостаза были выполнены в группе из 40 здоровых добровольцев и 37 больных посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС). В группе больных ПТФС проводились фоновые исследования гемокоагуляционного статуса и суточные динамические наблюдения за изменениями функционального состояния гемостаза после введения гепарина, сравнительная оценка показателей АРП-01М «Меднорд» и данных агрегатографии в течение 8 сут до и после однократного приема кардиомагния (150 мг). Для оценки воспроизводимости методики проводилась серия измерений параметров гемостаза у каждого здорового добровольца.

Материал для исследования (цельная нестабилизированная кровь) брался у обследуемых по общепринятым в коагулологии методикам, силиконированными иглами с широким просветом из кубитальной вены. В последующем проводился корреляционный анализ с результатами, полученными с использованием контрольных гемостазиологических методик, в качестве которых использовали:

- определение времени свертывания крови по Ли — Уайту;
- определение протромбинового времени по Квику;
- определение МНО (международное нормализованное отношение);
- определение тромбинового времени;
- определение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время);
- количественное определение фибриногена;
- тромбоэластографию (ТЭГ);
- подсчет количества тромбоцитов и их агрегационную активность (спонтанную и индуцированную) фотометрическим методом по Born.

В табл. 1 представлены фоновые показатели функционального состояния гемостаза, полученные у здоровых добровольцев ($n=40$).

Табл. 2 иллюстрирует корреляционный анализ показателей АРП-01М «Меднорд» с показателями агрегатограммы, коагулограммы, тромбоэластограммы.

Исследована динамика показателей АРП-01М «Меднорд» в ответ на болюсное внутривенное введение гепарина (5000 ед.) в группе больных ПТФС (табл. 3).

Исследована динамика показателей АРП-01М «Меднорд» в ответ на прием 150 мг кардиомагния в группе больных ПТФС (табл. 4).

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Аппаратно-программный комплекс (АПК) АРП-01М «Меднорд» является компактным,

Таблица 1

Показатели функционального состояния гемостаза, полученные у здоровых добровольцев, $n=40$, $M \pm \sigma$

Показатель	Значение
АРП-01М «Меднорд»	
A_0 (начальная вязкость), отн. ед.	222,25±15,33
R (t_1 , время контактной фазы коагуляции), мин	2,36±0,34
ИКК* (интенсивность контактной фазы коагуляции)	84,30±10,91
КТА* (константа тромбиновой активности)	15,22±3,46
ВСК (t_3 , время свертывания крови), мин	8,42±1,68
ИКД* (интенсивность коагуляционного драйва)	21,15±3,70
ИПС* (интенсивность полимеризации сгустка)	14,45±1,40
МА (максимальная плотность сгустка), отн. ед.	525,45±70,50
T (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка), мин	48,50±4,25
ИРЛС (интенсивность ретракции и лизиса сгустка), %	16,45±1,40
Тромбоэластограмма	
R (время реакции), мин	10,42±2,27
K (время образования сгустка), мин	6,98±2,43
T (время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка — ФТС), мин	29,78±4,60
AM (амплитуда максимальная), мм	45,47±6,72
ФА (фибринолитическая активность), %	12,41±3,58
Коагулограмма	
ВСК (время свертывания крови), мин	6,70±1,68
ПВ (протромбиновое время), с	21,57±3,34
МНО* (международное нормализованное отношение)	1,22±0,04
ТВ (тромбиновое время), с	15,61±3,21
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), с	32,46±4,20
Фибриноген, г/л	3,23±0,82
СФА (суммарная фибринолитическая активность), %	16,68±5,04
Агрегатограмма	
Спонтанная агрегация (2 мин), %	1,10±0,05
Размер агрегатов, мкм	1,20±0,06
Индуцированная агрегация (адреналин 2,5 мкг/мл), %	36,35±3,34
Индуцированная агрегация (адреналин 5 мкг/мл), %	48,61±6,73

Примечание. * — безразмерные величины, коэффициенты, индексы.

Таблица 2

**Корреляция показателей
АРП-01М «Меднорд»
с показателями агрегатограммы,
коагулограммы, тромбоэластограммы**

Показатель АПК «Меднорд» АРП-01М	Сравниваемые величины	Степень корреляции
Агрегатограмма		
ИКК	Спонтанная агрегация	0,76
R (t ₁)	Спонтанная агрегация	0,59
ИКК	Индукцированная агрегация (адреналин 2,5 мкг/мл)	0,66
Коагулограмма		
КТА	ТВ (тромбиновое время), с	0,78
ВСК (t ₃)	ВСК (время свертывания крови), мин	0,86
ИКД	АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), с	0,56
МА	Фибриноген, г/л	0,67
ИРЛС	СФА (суммарная фибринолитическая активность)	0,83
Тромбоэластограмма		
КТА	Кк (интенсивность коагуляции)	0,93
ВСК	R (время реакции), мин	0,76
ИКД	R (время реакции), мин	0,64
МА	АМ (максимальная плотность сгустка), мм	0,86
ИРЛС	ФА (фибринолитическая активность), %	0,74

удобным и безопасным в работе коагулологическим анализатором, отвечающим всем требованиям, предъявляемым медициной к приборам этого класса. Благодаря этим качествам, он может быть с успехом использован не только в условиях клинических лабораторий, но и у постели больного, в операционной, в условиях скорой помощи.

2. Аппарат АРП-01М «Меднорд» позволяет проводить суммарную оценку всех звеньев гемокоагуляции и лизиса, а также их взаимодействия. Его показатели характеризуются объективностью и информативностью, что подтверждается тесными корреляционными связями с показателями традиционных коагулологических методик.

3. Показатели испытуемого прибора ИКД, КТА и ИПС можно с успехом использовать для контроля за гепаринотерапией больных, а показатели ИКК, t₁ и A0 — для контроля за дезагрегатной терапией.

4. Возможность отображения процесса на бумаге с помощью принтера и переноса данных исследований в различные базы данных компьютера позволяет использовать прибор не только для клинических нужд, но и для статистического и научного анализа.

Таблица 3

**Динамика показателей АРП-01М «Меднорд»
в ответ на болюсное внутривенное введение
гепарина (5000 ед.) в группе больных
с посттромбофлебитическим синдромом**

Показатель	Исходно	Через 15 мин	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч
A0	312,45	302,2	296,4	304,6	308,12
R (t ₁)	1,2	0,85	0,9	0,86	1,05
ИКК	192,23	206,5	194,5	200,4	196,42
КТА	34,66	—	12,8	28,62	33,71
ВСК	5,12	—	16,4	12,21	5,18
ИКД	28,75	—	8,62	18,14	29,26
ИПС	22,15	—	10,75	14,22	18,34
МА	584,45	—	326,24	458,41	592,15
T	38,5	—	52,42	50,12	41,43
ИРЛС	24,25	—	6,24	6,84	8,15

Таблица 4

**Динамика показателей АРП-01М «Меднорд»
в ответ на прием 150 мг кардиомагнила
в группе больных
с посттромбофлебитическим синдромом, M±σ**

Показатель	Исходно	Время, сут				
		1	3	5	7	9
A0	312,45± ±12,33	402,12± ±18,21	306,14± ±16,22	302,00± ±12,41	306,26± ±16,44	310,12± ±18,16
R (t ₁)	1,20± ±0,24	2,85± ±0,94	3,12± ±0,86	3,06± ±0,91	2,64± ±0,48	1,40± ±0,46
ИКК	192,23± ±10,91	116,14± ±12,06	84,20± ±10,21	78,21± ±9,16	82,12± ±10,14	152,14± ±16,42
ВСК	5,12± ±1,18	5,65± ±1,84	6,24± ±0,96	5,84± ±0,81	5,64± ±1,92	5,24± ±1,20

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С. Щербаков // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 130–133.
2. Тарабрин О. О. Особенности коагуляционного стану хворих на рак товстої кишки / О. О. Тарабрин, В. В. Сулов, С. С. Щербаков // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 2 (д). – С. 217–218.
3. Рипп Е. Г. Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е. Г. Рипп, В. Е. Шипаков, И. И. Тютрин; Сибирский медицинский университет (Томск) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии: науч.-практ. журнал. – 2003. – № 3. – С. 52–55.
4. Стеценко А. И. Использование анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» в клинической практике / А. И. Стеценко // Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови: материалы науч.-практ. конф. – 2000. – Вып. 2. – С. 67–73.
5. Tarabrin O. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, V. Grubnik // Critical Care. – 2010, March. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 122.