

при целых водах. Влагалищное исследование: шейка сглажена, мягкая, податливая, плодный пузырь цел. Через 16 час. от начала регулярной родовой деятельности вызван медикаментозный сон (промедол, апрофен, пипольфен). После сна в течение 2 час. 30 мин. начались потуги, которые продолжались 1 час. 10 мин. В 23 часа 20 мин. 29/V родился живой мальчик массой тела 3600 г, ростом 53 см. Оценка по шкале Апгар — 9 баллов. Длительность III периода 5 мин.; кровопотеря 150 мл.

Послеродовой период протекал без осложнений. 7/VI Ф. выписана со здоровым мальчиком. Масса тела ребенка при выписке — 3550 г.

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности иглоукалывания для родовозбуждения как при переносимой беременности, так и в подготовке женщин к родоразрешению по медицинским показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодяжина В. И. Тез. докл. XIII Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976. — 2. Вогралик В. Г. Основы китайского лечебного метода чжень-цзю. Горький, 1961. — 3. Русецкий И. И., Терегулов А. Х. Краткое руководство по китайскому иглоукалыванию. Казань, 1962. — 4. Соловьева М. С., Степанов В. С. В кн.: VI Поволжская конференция физиологов с участием биохимиков, фармакологов, морфологов. Чебоксары, 1973, вып. 1. — 5. Степанов В. С., Воронцова Г. М. и др. Тез. докл. XIII Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976. — 6. Чжу-Лян-нь. Руководство по современной чжень-цзютерапии. М., 1959.

Поступила 19 июля 1977 г.

ОБЗОРЫ

УДК 547.853.3:616—003.93

ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК СТИМУЛЯТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ

Проф. Г. Л. Билич

Кафедра анатомии и физиологии человека и животных, проблемная научно-исследовательская лаборатория по изучению фармакологической регуляции восстановительных процессов в органах и тканях (зав. — проф. Г. Л. Билич) Марийского государственного университета

Лекарственные вещества, ускоряющие регенерацию, подразделяются на две группы. К первой относятся средства, устраняющие различные факторы, которые угнетают репаративную регенерацию, ко второй — средства, ускоряющие естественный ход восстановительных процессов. Инфекционный процесс в ране тормозит регенерацию, поэтому антисептические препараты и антибиотики можно отнести к первой группе. К лекарственным веществам, ускоряющим естественный ход регенераторных процессов, относятся средства, стимулирующие образование естественных стимуляторов регенерации, и непосредственные стимуляторы регенерации экзогенного происхождения.

На наш взгляд, стимуляторы регенерации должны отвечать следующим требованиям: 1) высокая эффективность; 2) положительное влияние на клеточную и внутриклеточную регенерацию; 3) стимуляция защитных механизмов; 4) анаболическое и антикатаболическое действие; 5) ограничение размеров некроза; 6) противовоспалительное действие; 7) широкий спектр действия; 8) тканево- и видовое-неспецифичность; 9) безвредность; 10) удобство применения; 11) дешевизна; 12) отсутствие побочного действия.

Пиримидиновые производные отвечают указанным требованиям. Их недостаток — малая растворимость в воде — в настоящее время преодолен благодаря созданию амилурацила (растворимый препарат метилурацила) и амида оротовой кислоты.

Метилурацил и пентоксил вначале были синтезированы как стимуляторы лейкопоэза, действие которых проявляется в здоровом организме и при заболеваниях, сопровождающихся лейкопенией [24, 27]. При изучении лейкопоэтического эффекта пиримидинов было одновременно обнаружено их положительное воздействие на эри-

тропоз и синтез гемоглобина. Пиримидины успешно применяются в комплексном лечении гемолитических, гипопластических и вызванных острой кровопотерей анемий.

На VII Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов в 1947 г. Н. В. Лазарев впервые сообщил о положительном влиянии пиримидинов на рост и размножение клеток. Стимулируя заживление ран, пиримидиновые производные не нарушают правильность течения процесса регенерации. Как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, пиримидиновые производные ускоряют заживление поврежденных мягких тканей. В. И. Русаков и сотр. (1976) применили пиримидиновые производные при лечении более 12 000 хирургических больных. Было отмечено существенное улучшение результатов лечения больных, страдающих аппендицитом, грыжами, язвенной болезнью желудка, холециститом, панкреатитами, болезнями пищевода, толстой кишки и многими урологическими заболеваниями. Пентоксил также предотвращает губительное влияние мочевой инфильтрации на ткани. При применении пиримидинов у больных со стриктурами и различными дефектами уретры даже при наличии промежностных свищей удается успешно восстановить большие дефекты уретры с ушиванием промежности наглухо [35].

С 1961 г. нами начато экспериментальное и клиническое изучение пентоксила и метилурацила как стимуляторов регенерации у детей. Пентоксил и 4-метилурацил в значительной мере ускоряют заживление повреждений мягких тканей, желудочно-кишечного тракта, костей у молодых животных начиная с грудного возраста. Опыт применения пиримидиновых производных более чем у 6000 детей с различными хирургическими заболеваниями [8] позволяет широко рекомендовать пиримидины в детской хирургии в качестве эффективных и безвредных стимуляторов регенерации, которые вместе с тем повышают защитные реакции организма. Разработанная нами методика послойного орошения операционных ран раствором новокаина с метилурацилом (на 100 мл 0,25% раствора новокаина — 0,75 г метилурацила, в который перед операцией добавляют неомидин или канамицин из расчета 1000 ЕД на 1 мл) в сочетании с пероральным применением пиримидинов оказалась весьма эффективной. Общая частота осложнений со стороны раны и брюшной полости снизилась после плановых операций с 7,1 до 1,8%, а после urgentных — с 13,0 до 3,6%.

Ускорение заживления ран под влиянием пиримидинов и, следовательно, сокращение сроков пребывания детей в стационаре позволяют более рационально использовать коечный фонд хирургических отделений и экономить средства (в условиях отделения на 90 коек ежегодная экономия составляет до 20 000 руб.). Аналогичные данные приводит В. И. Русаков (1976): при учете самых минимальных расходов лечения 1230 хирургических больных (с аппендицитом, грыжами, холециститом и язвенной болезнью) применяемый комплекс лечения дает возможность сэкономить 141 791 рубль (с учетом оплаты дней нетрудоспособности и потерь национального дохода).

В результате внутрибрюшинного введения метилурацила с антибиотиками-аминогликозидами (метанеоновокаин) в сочетании с общим применением пиримидинов значительно снизилась частота спаечной кишечной непроходимости: ранняя с 1,29 до 0,59%, поздняя с 0,89 до 0,52%.

В 1953 г. К. А. Мещерская-Штейнберг сообщила, что метилурацил ускоряет заживление экспериментальных язв желудка и увеличивает продолжительность жизни животных. Этот факт, которому вначале не придавали особого значения, со временем послужил толчком к широкому применению метилурацила при лечении язвенной болезни. В дальнейшем выяснилось, что препарат не только ускоряет заживление язвы, но и оказывает обезболивающее действие, устраняет большинство диспептических явлений, способствует нормализации секреторно-моторной и экскреторной функции желудка [1, 3, 9, 10, 21]. Весьма эффективным является применение метилурацила для профилактики рецидивов у больных язвенной болезнью в осенние и весенние месяцы [3]. Применение пиримидинов в значительной мере улучшает результаты оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [28].

Установлено положительное влияние оротовой кислоты на результаты оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, что проявляется в уменьшении частоты послеоперационных осложнений с 32 до 14%, ускорении заживления ран на 30% и сокращении сроков пребывания больных в стационаре в среднем на 3 дня [30]. Применение метилурацила в комплексной терапии постгастрорезекционных гастритов, анастомозитов и еюнитов также повышает эффективность лечения [33]. Использование пиримидиновых стимуляторов регенерации дало положительные результаты при неспецифическом язвенном колите [2].

Сообщение М. Ф. Камаева (1964) об антитрипсинной активности пентоксила послужило основанием для включения пентоксила и метилурацила в комплекс лечения больных острым панкреатитом. По эффективности пиримидины не уступают трипсинолу [23]. В настоящее время пиримидины широко применяются в комплексном лечении острого и хронического панкреатита [36, 37]. Первоначально 0,5% раствор метилурацила вводят внутривенно от 100 до 200 мл в сутки, а после купирования острых явлений препарат назначают внутрь в дозе 0,25—0,5 г 3 раза в сутки.

Борьба с гнойной инфекцией на современном этапе становится все более трудной. Это связано в первую очередь с ростом числа гнойных заболеваний и повышением устойчивости патогенной микрофлоры к антибиотикам. Г. Н. Чистович (1967)

отмечает, что в настоящее время одной из основных причин возникновения стафилококковых заболеваний является снижение общей резистентности организма. Пиримидиновые производные оказывают благоприятное воздействие на факторы клеточной и гуморальной защиты в нормальных условиях, а также при различных патологических состояниях, в том числе при их резком угнетении, вызванном радиоактивным облучением. Так, пиримидины стимулируют фагоцитоз, выработку антител, комплементарную активность и бактерицидные свойства сыворотки, повышают титр лизоцима, активность пропердиновой системы, плазмоцитарную реакцию в лимфоидных органах и т. д. Чрезвычайно важна способность пиримидинов уменьшать, а в ряде случаев устранять побочное действие сульфаниламидов и антибиотиков на фагоциты и другие защитные реакции, а также ослаблять их токсическое влияние на клетки [5, 26, 31, 39].

Обнаруженное в эксперименте стимулирующее действие пиримидиновых производных на выработку стафилококкового антитоксина в крови у неполовозрелых крыс, которые в обычных условиях отвечают на введение анатоксина лишь незначительным повышением титра антитоксина в крови [8], легло в основу комплексного применения антибиотиков, стафилококкового анатоксина и пиримидинов при гнойной хирургической инфекции у детей [6]. Иммунизация детей нативным анатоксином на фоне пирамидинотерапии приводит к увеличению титра антитоксина в крови в 9 раз, а при использовании адсорбированного анатоксина — в 6,1 раза. Без применения пирамидинов кратность повышения титра составляет соответственно 6,1 и 3,6 раза.

Благоприятное действие пиримидинов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний обусловлено их противовоспалительной активностью [13], способностью стимулировать специфические и неспецифические защитные факторы [17, 24], антиоксидантными и антипротеолитическими свойствами [22] и благоприятным влиянием на внутриорганный кровоток [11].

Благодаря воздействию пиримидинов на ряд патологических процессов и положительному влиянию на защитные факторы стало возможным применение их при пневмонии у взрослых [25] и детей [15, 20]. Введение пиримидинов в комплексное лечение детей, больных пневмонией, приводит к более быстрому клиническому улучшению состояния ребенка, уменьшению частоты рецидивов и перехода в затяжные и хронические формы. Установлена эффективность аэрозолей метилурацила в лечении детей, страдающих острой и хронической пневмонией [16]. Значительный интерес представляют данные В. П. Давыдова и Г. Г. Назаренко (1966) о том, что комплексное применение пиримидинов и глюкокортикоидов при острой пневмонии более эффективно, чем лечение одними гормонами. Пиримидины уменьшают отрицательное влияние гормонов на детский организм.

Метилурацил стимулирует репаративную регенерацию при лучевых повреждениях кишечника, влагалища и мочевого пузыря, слизистой оболочки полости рта, гортани, глотки, кожи [12, 19, 29, 32]. Для лечения лучевых повреждений метилурацил применяют местно (в виде инстилляций 0,8% раствора, 10% эмульсии или мази) и внутрь по 0,5 г 3—4 раза в сутки.

В последние годы пиримидиновые производные (оротат калия) широко применяются при заболеваниях сердечной мышцы. Включение пиримидинов в комплексное лечение при патологии миокарда оказывает благоприятное действие на процессы регенерации. Препараты ускоряют формирование рубца, улучшают состояние околоинфарктной зоны, положительно влияют на метаболизм сердечной мышцы в остром периоде инфаркта миокарда [4, 18].

По данным Е. Е. Бельенского (1974), при экспериментальном стенозе аорты длительное введение оротовой кислоты обеспечивает большую степень развития концентрической гипертрофии миокарда, снижает частоту развития эксцентрической гипертрофии сердца, а также предупреждает возникновение дистрофических и атрофических изменений в миокарде.

Оротовая кислота стимулирует развитие компенсаторной гипертрофии оставшегося легкого после односторонней пневмонэктомии [7, 8]. Стимулирующий эффект препарата заключается в более быстром и полном восстановлении массы и объема легочной ткани за счет паренхиматозных элементов и увеличении общей альвеолярной поверхности. Оротовая кислота значительно увеличивает митотическую активность клеток межальвеолярных перегородок правого легкого, сокращает генерационное время клеток второго типа, усиливает включение меченого H^3 тимидина в ядерную ДНК.

В связи с широким диапазоном действия на множество физиологических и патологических процессов возникает вопрос о механизме действия пиримидинов. Пиримидиновые производные активно вмешиваются в обмен нуклеиновых кислот и стимулируют синтез белка, причем они являются не инициаторами, а ускорителями процессов регенерации. По-видимому, механизм действия оротовой кислоты и метилурацила различен. Введение оротовой кислоты усиливает синтез урацила и цитозина [41]. Меченая оротовая кислота включается в большое количество в ДНК и РНК; при этом она не подвергается изменениям [42]. Метилурацил угнетает активность уридинфосфорилазы, что предохраняет урацил от деградации его до β -аланина и способствует использованию урацила для синтеза нуклеиновых кислот. Кроме того, метилурацил вызывает увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая направляет распад глюкозы по линии пентозного цикла. Это приводит к повышению продукции

пентоз, используемых при синтезе нуклеиновых кислот. Урацил угнетает активность фермента много слабее, чем метилурацил [40].

Изучение свойств пиримидиновых производных позволило выявить ряд закономерностей течения регенераторных процессов, подойти к созданию теории стимуляции регенерации и наметить пути решения этого важного вопроса. Несомненно, что подход к разработке методов стимуляции регенераторных процессов должен быть комплексным и патогенетически обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова Е. Н., Крутковская О. В., Афаунова В. Л. и др. Врач. дело, 1974, 1. — 2. Баркаган З. С., Линкина А. И. В кн.: Материалы конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии. Барнаул, 1967. — 3. Баркаган З. С., Свистунова И. А., Шевченко В. И. В кн.: Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины. Ростов-на-Дону, 1970. — 4. Беленький Е. Е. Пиримидиновые и пуриновые производные как стимуляторы регенерации при острой и хронической экспериментальной патологии миокарда. Автореф. докт. дисс., М., 1974. — 5. Билич Г. Л. Стимуляция регенерации и защитных механизмов в детской хирургии. Медицина, М., 1976. — 6. Билич Г. Л., Снопкова В. А., Бузина А. З. Антибиотики, 1969, 6. — 7. Билич Г. Л., Колла В. Э., Отмахов В. Н. В кн.: Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. Йошкар-Ола, 1975. — 8. Билич Г. Л., Колла В. Э. В кн.: Фармакология репаративной регенерации. Йошкар-Ола, 1976. — 9. Василенко В. Х., Широкова К. И. Сов. мед., 1970, 4. — 10. Вахрушев Я. М. Там же, 1973, 6. — 11. Виницкий Л. И., Жидков И. Л., Тебенкова В. Ф. и соавт. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 12. Гершанович М. Л. В кн.: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. Л., 1966. — 13. Грех И. Ф. Фармакол. и токсикол., 1954, 5. — 14. Давыдов В. П., Назаренко Г. Г. В кн.: Материалы конф. по проблемам применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины. Л., 1966. — 15. Давыдов В. П., Назаренко Г. Г., Монахова Г. М. В кн.: Применение пуриновых и пиримидиновых производных в хирургии и смежных областях медицины. Ростов-на-Дону, 1970. — 16. Давыдов В. П., Евдотьева М. Я., Назаренко Г. Г. и соавт. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 17. Житова Е. И., Кудряшова К. И. Журн. микробиол., 1972, 4. — 18. Завражнов В. И. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 19. Задерин В. П., Поляничко М. Ф. Там же. — 20. Зародина Л. М., Элькина А. М. Здравоохр. Казахстана, 1972, 11. — 21. Зингер Д. В., Колла В. Э. В кн.: Материалы конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии. Барнаул, 1967. — 22. Камаев М. Ф. Клин. мед., 1964, 10; Хирургия, 1975, 4. — 23. Камаев М. Ф., Ващук В. В. В кн.: Материалы конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии. Барнаул, 1967. — 24. Лазарев Н. В., Фелистович Г. И. Пентоксил и его применение при алейкиях. Медгиз, М., 1954. — 25. Лалэко Л. Ф. Тер. арх., 1963, 10. — 26. Малышев Ю. И., Эберт Л. Я., Ярыгин А. С. и соавт. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 27. Мещерская-Штейнберг К. А. В кн.: Фармакология патологических процессов. Медгиз, М., 1951; Фармакол. и токсикол., 1953, 5. — 28. Морозов В. Г., Гафаров В. С. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 29. Нечипоренко А. З., Нечипоренко Н. А. Там же. — 30. Новиков Б. М. Влияние оротовой кислоты на процессы регенерации после резекции желудка по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. канд. дисс., Йошкар-Ола, 1976. — 31. Олейникова Е. А., Миловидова О. В., Новикова Л. В. и соавт. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 32. Поляничко М. Ф. В кн.: Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. Йошкар-Ола, 1975. — 33. Полянский Б. А., Добряков Б. С. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 34. Русаков В. И. Основы частной хирургии. Изд-во Ростовского университета. Ростов-на-Дону, 1975. — 35. Русаков В. И., Красули В. В. Восстановительные операции при больших дефектах уретры у мужчин. Медицина, Ташкент, 1968. — 36. Русаков В. И., Чернов В. Н. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 37. Сулимов Е. П., Яковенко Т. П. Там же. — 38. Чистович Г. Н. В кн.: Материалы ко второй науч. сессии, посвящ. проблемам стафилококковых инфекций. Л., 1967. — 39. Шапошникова К. А. В кн.: Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. Ростов-на-Дону, 1976. — 40. Яковлев Н. Н., Орещенко Н. И. В кн.: Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины. Ростов-на-Дону, 1970. — 41. Bergstrom S. J. Biol. Chem., 1949, 117, 495. — 42. Marchetti M., Puddu P., Coldarera C. Biochim. biophys. Acta, 1962, 59, 2.

Поступила 28 июня 1977 г.