ISSN 0368—4814

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ LXXV

3

1994

Казанский мед. ж., т. 75, 1994, № 3, [illegible]

Редакционная коллегия:

Д. М. Зубаиров (главный редактор),
Д. К. Баширова, В. Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), М. Х. Вахитов, Х. З. Гафаров, М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), Л. А. Козлов, И. А. Латфуллин, Р. И. Литвинов (отв. секретарь), В. Н. Медведев, И. З. Мухутдинов, И. Г. Низамов, О. И. Пикуза Л. М. Рахлин, Н. С. Садыков, И. А. Салихов, Э. Н. Ситдыков, Л. А. Щербатенко

Редакционный совет:

Н. Х. Амиров (Казань), А. А. Визель (Казань), А. Н. Галиуллин (Казань), В. И. Галочкин (Ульяновск), В. А. Германов (Самара), З. Ш. Гилязутдинова (Казань), Д. Ш. Еналеева (Казань), В. Ф. Жаворонков (Казань), Ш. З. Загидуллин (Уфа), И. А. Ибатуллин (Казань), Ф. З. Камалов (Казань), Б. А. Королев (Нижний Новгород), А. Ф. Краснов (Самара), В. А. Кузнецов (Казань), Л. А. Лещинский (Ижевск), М. З. Миргазизов (Казань), М. К. Михайлов (Казань), А. П. Нестеров (Москва), Г. Г. Нуреев (Казань), А. Ю. Ратнер (Казань), И. М. Рахматуллин (Казань), М. Р. Рокицкий (Казань), И. Г. Салихов (Казань), А. П. Сведенцов (Киров), В. С. Семенов (Чебоксары), Г. А. Смирнов (Казань), В. В. Талантов (Казань), Ф. Х. Фаткуллин (Казань), Р. У. Хабриев (Казань), Х. С. Хамитов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва)

Издается с 1901 года
Выходит 6 раз в год

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СНГ.

Адрес редакции «Казанского медицинского журнала»:
г. Казань, ул. Декабристов, 2. Тел. 53-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53

Литературный редактор А. Ш. Закирова
Технический редактор А. И. Никиткова

Сдано в набор 05.04.94 г. Подписано в печать 28.04.94 г. Формат издания 70×108 1/16. Бум. тип. № 2. Гарнитура литературная. Объем 6 п. л. Уч. изд. л. 11,2. Тираж 1109 экз.

Типография газетно-журнального издательства. 420066, Казань, Декабристов, 2.

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ ИЮНЬ 1994 3 ТОМ LXXV

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА, СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

180 ЛЕТ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В КАЗАНИ

В летописи отечественного высшего медицинского образования есть события, которые отнюдь не затеряются в потемках прошлого. Российские медики всегда будут их помнить и отмечать. Одна из таких дат — 14 мая (1 мая по старому стилю) 1814 г., день открытия медицинского факультета Казанского университета.

Не преувеличиваем ли мы, сделав такое заявление? На чем основывается такая уверенность? Почему день рождения одного из 44 медицинских вузов России можно и нужно считать красной датой в историческом календаре российской медицины? Не издержки ли это местного (краеведческого) патриотизма, ведь на берегах той же Волги — в Нижнем Новгороде, Самаре и Саратове — функционирует немало известных высших учебных заведений? Ответы на эти вопросы одновременно и просты и сложны. Просты — потому что основание Казанского университета уже изначально является важным событием. Госпитальные школы XVIII века, роль которых трудно переоценить в становлении высшего медицинского образования России, были лишь его прообразом. Перестройка высшей школы — подготовка врачей и изменение характера содержания медицинской науки по подобию европейской — началась с деятельности Московского университета (1755), Петербургской медико-хирургической академии (1798), Казанского (1804) и Харьковского (1805) университетов. Сложны — потому что не каждое изначальное событие становится исторически значимым явлением. Зачастую его роль в свете современных воззрений не всегда достаточно бесспорна. Мы же смеем утверждать, что Казанский медицинский институт — не только начало, истоки истории высшей медицинской школы, но и ее определенные вехи. Существует ряд моментов, позволяющих констатировать научность (объективность) такого утверждения. Приводим лишь четыре наиболее важных, с нашей точки зрения, свидетельств.

Первое. На протяжении XIX столетия медицинский факультет Казанского университета оставался по существу единственным вузом (Томский университет открыт в 1880 г., Саратовский — в 1909 г.), готовившим врачей для обширнейшего Поволжско-Уральско-Сибирского региона. И дело не только в этом географическом факторе, но и в самобытности целей и задач, вытекающих из этнографических, экономических, климатических, санитарно-демографических особенностей Восточной России.

Второе. В 60—90 гг. прошлого столетия, справедливо называемых историками «золотым веком» русской культуры и науки, в Казани сформировались научно-медицинские школы общероссийского и европейского значения, роль которых для последующего развития российской медицины хорошо известна и вряд ли подлежит переоценке.

Третье. Медицинский факультет Казанского университета подготовил почву в лице его профессоров, преподавателей, выпускников для организации и становления многих медицинских вузов России, в частности на юге страны, в Поволжье, на Урале. Основание Томского и Саратовского университетов навсегда связано с именами таких казанских ученых, как акушер-гинеколог проф. В. М. Флоринский и хирург проф. В. И. Разумовский.

Четвертое. Не переоценимо значение Казанского университета в развитии, сближении и взаимообогащении различных культур: славянской и тюркской, западной и восточной, русского народа и народов Поволжья — татар, чувашей, мордвы, мари, башкир. Напомним лишь об одном красноречивом факте. В 1844 г. увидела свет книга профессора-медика Карла Федоровича Фукса «Казанские татары в статистическом и этнографическом отношениях», на которую и сегодня ссылаются исследователи истории и культуры татарского народа. В полной мере это относится и к медицине — свой вклад в науку, практику и подготовку медицинских кадров внесли такие известные выдающиеся ученые, как анатом П. Ф. Лесгафт, физиолог Н. А. Миславский, А. Ф. Самойлов, впервые в России записавший электрокардиограмму сердца, организатор первой российской кафедры патологической физиологии В. В. Пашутин, корифей отечественной гинекологии В. С. Груздев, основатель Казанского общества невропатологов и психиатров и его журнала «Неврологический вестник» В. М. Бехтерев, признанный основоположник отечественной офтальмологии В. Е. Адамюк, замечательный хирург А. В. Вишневский и выдающийся представитель Казанской терапевтической школы А. Г. Терегулов.

К Казанской медицинской школе принадлежат выпускники медицинского института (факультета) — академики и члены-корреспонденты АН СССР, А. А. Баев, К. М. Быков, А. Д. Сперанский, Н. Г. Колосов, Б. И. Лаврентьев, Н. А. Миславский, В. Н. Швалев, академики и члены-корреспонденты АМН СССР, РАМН А. Д. Адо, В. М. Аристовский, хирурги, отец и сын А. В. и А. А. Вишневские, П. Ф. Здродовский, В. И. Иоффе, М. С. Малиновский, И. П. Разенков, П. Г. Сергиев, Н. А. Семашко, В. В. Чирковский, Н. Х. Амиров, Г. П. Зарубин, А. В. Кибяков, С. В. Курашов, Б. В. Огнев, Р. С. Орлов, М. В. Сергиевский, А. Т. Сухарев, академики и члены-корреспонденты АН РТ Д. М. Зубаиров, М. К. Михайлов, Э. Н. Ситдыков, М. М. Гимадеев, С. В. Мальцев, В. В. Талантов.

В Казани учились и работали известные государственные деятели: министр здравоохранения РСФСР и СССР, чье имя носит Казанский медицинский институт, С. В. Курашов, один из первых профессоров-татар и народных комиссаров здравоохранения Татарской республики, видный социал-гигиенист Ф. Г. Мухамедьяров, первый народный комиссар здравохранения РСФСР, выдающийся теоретик и организатор советского здравоохранения Н. А. Семашко, паразитолог, эпидемиолог и организатор здравоохранения П. Г. Сергиев, один из крупнейших организаторов и теоретиков гражданского и военного здравоохранения З. П. Соловьев.

В год открытия медицинского факультета здесь работали три профессора-медика, один адъюнкт и два слушателя. Первоначально факультет располагал двумя небольшими комнатами на 8 коек в здании типографского дома, на том месте, где сейчас находится вычислительный центр университета. Лекции читались на латинском языке с пояснениями на французском и немецком. Впервые на русском языке они прозвучали на занятиях профессора терапии, патологии и клиники Карла Федоровича Фукса (1818—1833).

С 1819 по 1826 г. Казанский университет и в частности медицинский факультет пережили тяжелые времена. Попечитель Казанского учебного округа, махровый реакционер Л. М. Магницкий в письме на имя императора писал, что университет «ввиду неблагонадежности профессоров и опасного духа надлежит уничтожению». В эти годы университет лишился почти всех профессоров. Немногочисленные анатомические препараты по приказу Л. М. Магницкого были захоронены на Арском кладбище. Подготовка врачей осуществлялась чисто умозрительно.

Положение на медицинском факультете стало улучшаться, когда в 1826 г. университет возглавил Николай Иванович Лобачевский, гениальный уче-

ный, блестящий организатор и педагог. В бывшем типографском доме была открыта клиника с тремя отделениями — хирургическим (14 коек), терапевтическим (16) и акушерским (6). Под руководством Н. И. Лобачевского в основном завершилось строительство всего университетского комплекса. В 1837 г. был построен анатомический театр, а в 1840— здание клиники. К 1917 г. медицинский факультет насчитывал уже 23 кафедры. В самостоятельный институт он был выделен согласно Постановлению СНК РСФСР № 132 от 5 ноября 1930 г.

Что же представляет собой Казанский медицинский институт в настоящее время, в год своего 180-летия?

На 66 кафедрах и одном курсе трудятся 548 преподавателей, из них 79 докторов наук, 67 профессоров, 86 доцентов, 338 кандидатов наук. В институте работают член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, 2 академика, 2 члена-корреспондента Академии наук Татарстана, 3 заслуженных деятеля науки Российской Федерации, 14 заслуженных деятелей науки Республики Татарстан.

С 1993—1994 учебного года начал работу филиал института в г. Набережные Челны. Его задачи — обучение студентов-субординаторов, интернов, проведение выездных циклов факультета усовершенствования врачей, организация всех видов производственной практики, профориентационная работа, лечебно-диагностическая и научная деятельность. Руководителем филиала назначен к. м. н. А. С. Созинов. С февраля 1994 г. функционирует такой же филиал в столице Республики Марий Эл (руководитель — к. м. н. В. П. Рассанов).

На пяти факультетах — лечебном, медико-профилактическом, педиатрическом, стоматологическом и фармацевтическом — обучаются более 4500 студентов. Факультет социальных работников (1991) дает послевузовское образование и готовит специалистов социальной службы для органов здравоохранения, учреждений образования, управленческих структур социальной защиты населения. Выпускникам факультета присваивается квалификация «специалист по социальной работе» с вручением диплома о втором высшем образовании. Факультет последипломной подготовки специалистов занимается подготовкой интернов, первичной специализацией и повышением квалификации врачей.

Основное внимание профессорско-преподавательского состава сосредоточено на учебно-методической работе, которая совершенствуется в соответствии с достижениями современной науки. В 1993 г. коллектив приступил к реализации программ по системе многоуровневой подготовки, которые предусматривают интеграцию набора предметов и объема часов по клиническим дисциплинам на лечебном, педиатрическом и медико-профилактическом факультетах. Это позволит институту готовить из выпускников этих факультетов любого специалиста на последипломном этапе по заявке органов здравоохранения. Все кафедры в достаточной мере обеспечены учебно-методической литературой.

Центральный координационно-методический совет, предметно-методические комиссии внедряют в учебный процесс новые методы и принципы обучения. В институте используется система блочного изучения предметов на 4—6-м курсах, ведется подготовка выпускников по программам врача общей практики и резерва научно-педагогических кадров из среды талантливой молодежи, расширена программа последипломной подготовки врачей и провизоров от интернатуры до циклов первичной специализации и предаттестационных курсов.

Активно развивается компьютеризация учебного и научного процессов. При 13 кафедрах созданы дисплейные классы, 34 кафедры имеют компьютеры разных систем. Программа освоения ЭВМ реализуется на 3 уровнях: выработка навыков работы на ПЭВМ; умение применять диагностические и контролирующие элементы компьютеризации; информатика на выпускных курсах. Методическое руководство осуществляется через лабораторию информатики института. Ведутся интенсивные разработки программ рейтинговой оценки знаний студентов. Одна из них — компьютерная — рекомендована МЗ РФ для внедрения в медицинских вузах России. Четыре года назад в институте был организован телецентр, цель которого создать учебные фильмы, банк видеоинформации по предметам.

В соответствии с требованиями времени ведется перестройка содержания

и методики преподавания предметов гуманитарного цикла, включаются новые факультативные и элективные курсы по истории, социологии, философии и экономике. При кафедре основ экономической теории и экономики здравоохранения создан филиал Академии рыночного хозяйства с присвоением выпускникам и практическим врачам дополнительной квалификации «менеджер здравоохранения».

Разработаны и внедрены программы интенсивного обучения иностранным языкам, подготовки по специальностям «социальная работа», «медицинская психология», «управление здравоохранением» с выдачей дипломов выпускникам.

Более 30% бюджета учебного времени отводится самостоятельной работе студентов. Она обеспечена наглядными и методическими пособиями, препаратами, видеоматериалами и учебной литературой, а также соответствующим материально-техническим оснащением рабочих мест. Фонд хранения библиотеки института составляет около миллиона экземпляров научной и учебной литературы. Филиалы библиотеки действуют на каждой кафедре и во всех студенческих общежитиях.

Институт насчитывает 34 клинические кафедры, размещенные в 19 крупных профильных больницах, 14 поликлиниках, 7 женских консультациях с общим коечным фондом до 6356. На этих кафедрах работают 34 профессора, 42 доцента, 239 ассистентов, из них 197 имеют ученую степень кандидата наук. Об их высокой профессиональной подготовке свидетельствует то, что 78,1% из них имеют высшую, 14,5% — первую и 7,7% — вторую квалификационную категории.

Внеинститутские учебные базы располагаются в крупных больницах, поликлиниках, учреждениях санэпиднадзора и фармации Республики Татарстан, Республики Марий Эл. Уровень технического оснащения и профессиональная подготовка кадров этих учреждений отвечает современным требованиям практической подготовки студентов.

Особенно интенсивно оснащаются современным оборудованием такие крупные базы, как Республиканская клиническая больница, Детская республиканская больница, Республиканский диагностический центр, 18-я городская больница, урологическая клиника института, где студенты знакомятся и осваивают ультразвуковое сканирование, компьютерную рентгеновскую и ядерномагнитную томографию, ангиографию на установке «Интегрис У-3000», различные виды эндоскопий, автоматизированные лабораторные исследования, лазеротерапию.

Государственная комиссия по аттестации института установила средний балл по тестированию субординаторов —4,0. Все студенты справились с контрольными заданиями.

Глубокие сдвиги, происходящие во всей общественной системе, побуждают к поиску новых экономических подходов к получению высшего образования. В первую очередь, это обучение на контрактной основе с возмещением затрат, что ведет к более конкретному взаимодействию института с практическим здравоохранением по модели будущего специалиста с учетом профиля учреждения-заказчика, расширяет источники финансирования учебной и научной деятельности в столь сложное с экономической точки зрения время.

Наиболее перспективным направлением для подобных договорных отношений стала подготовка дипломированных специалистов-медиков по дополнительным индивидуальным программам, которая позволяет учитывать не только специфические потребности заказчиков, но и запросы самих студентов. Именно для достижения этих целей началось внедрение учебной программы по специальности «медицинская психология» на кафедре психиатрии. Занятия проводятся в отдельной группе и рассчитаны на все годы обучения. Аналогичная программа составлена на кафедре физики по специальности «Медицинская аппаратура и оборудование». Большой интерес у студентов вызывают дополнительные занятия по мануальной терапии, лечебному массажу, изучение иностранных языков. Создана и внедрена в учебный процесс программа подготовки врачей общей практики—семейных врачей. Дополнительные программы привлекают студентов, обучающихся по бюджету, которые за счет спонсорских средств имеют возможность приобрести еще одну специальность. Все это способствует расширению квалификации выпускников.

В новом учебном году будет про-

должено обучение в институте иностранных студентов из Ливана, Сирии, Судана, Танзании, Египта, Индии, Иордании, Бахрейна, Джибути, Йемена по трем специальностям: лечебное дело, стоматология и фармация. Планируется принять вновь 64 человека на подготовительное отделение и 60— на факультеты.

В прошедшем учебном году расширились международные связи института. Была организована стажировка по учебно-методической работе проф. Ю. А. Челышева и И. А. Латфуллина в г. Киле (Германия). По договору с медицинским факультетом в г. Лёвене (Бельгия) стажировались проф. А. Л. Зефиров и И. Г. Салихов. С научными докладами неоднократно выезжали в зарубежные страны проф. Э. Н. Ситдыков, Е. Е. Никольский, В. В. Талантов, Н. Х. Амиров, Э. Г. Богданов, доц. И. В. Клюшкин, асс. В. Ф. Бахтиозин и др.

В настоящее время в Англии проходят стажировку к. м. н. А. У. Зиганшин, в Германии — аспирант Г. В. Черепнев, во Франции — асс. Р. Н. Хазипов, в Англии — асс. С. А. Ерофеев, в Бельгии — доц. А. П. Киясов, в Германии — асс. Р. Р. Исламов. К сожалению, расширению международных научных связей мешает незнание иностранных языков. Поэтому на данном этапе крайне остры проблемы языковой подготовки в институте. Нам нужно преподавать разные языки: западноевропейские, арабский, турецкий, татарский.

Положительные результаты достигнуты и в науке. За пять лет защищена 31 докторская диссертация. В области педиатрии они посвящены роли аллергического диатеза в клинике и патогенезе пневмонии (А. В. Кузнецова), клинико-иммунологическим аспектам гемостаза у детей (Л. К. Фазлеева), лечению врожденных обструктивных заболеваний органов мочевыделения у детей (А. А. Ахунзянов), в биологической химии — биохимии свертывания крови (И. А. Андрушко, Р. И. Литвинов, Р. Ф. Байкеев), в патологической анатомии — гистогенезу молекулярной патологии и диагностики опухолей различной локализации (Н. Ш. Шамсутдинов, С. Б. Петров, С. В. Петров, М. Э. Ситдыкова), в фармакологии — изысканию и изучению новых фармакологических средств (Р. С. Гараев, Р. Х. Хафизьянова), в терапии — клинике и патогенезу ревматоидного артрита (И. Г. Салихов) и оптимизации лечения больных туберкулезом (А. А. Визель), в патофизиологии — патогенезу шока (Г. М. Харин), в хирургии — хирургии экстремальных состояний при забрюшинных гематомах (А. Х. Давлетшин) и лазерной хирургии (Д. М. Красильников), в физиологии — механизмам синаптической передачи (Р. А. Гиниатуллин, Е. Е. Никольский), в организации здравоохранения (А. Н. Галиуллин) и охране материнства и детства (А. Х. Яруллин). За этот же период по плану научных исследований института защищено 130 кандидатских диссертаций.

Постоянно осуществляется обмен научными и педагогическими достижениями. Проведен ряд конференций и симпозиумов, три из них приурочены к юбилею известных казанских ученых и медицинских школ института: 150-летию со дня рождения проф. А. Г. Ге (дерматовенерология), 125-летию со дня рождения проф. В. С. Груздева (акушерство и гинекология), 100-летию Казанского общества невропатологов и психиатров.

Целый ряд мероприятий посвящен актуальным проблемам медицины — это Международный конгресс по детской неврологии; конференция по клиническим аспектам фагоцитоза; союзный пленум правления проблемных комиссий «Лазерная хирургия, лазер, диагностика и терапия. Взаимодействие лазерного излучения с биотканями»; Международный семинар и учредительный конгресс по позитивной психотерапии, психосоматике и транскультуральной психиатрии; Российская конференция «Разработка оптимальных методов обучения и контроля в вузе»; Всесоюзный симпозиум «Физиология медиаторов. Периферический синапс»; выездное заседание секции гигиены атмосферного воздуха проблемной комиссии «Научные основы гигиены окружающей среды»; конференция «Актуальные проблемы лечения рака пищевода желудка»; пленум правления российского общества терапевтов и др.

Юбилейную дату, 180-летие высшего медицинского образования в Казани, институт встречает в очень сложных условиях. Недостаточное, хронически отстающее финансирование лихорадит институт и осложняет работу

всех его подразделений. По этой причине для института, являющегося элитным в ряду медицинских школ мира, возникает опасность утратить свою высокую позицию. Теряются квалифицированные кадры, свертываются некоторые научные темы. Острый дефицит средств на приобретение аппаратуры, медикаментов, учебной и научной литературы, реактивов и животных может сказаться на уровне учебного процесса. К сожалению, в таком положении находятся все вузы России.

Будущая жизнь института во многом зависит от профессорско-преподавательского коллектива даже в условиях экстремального существования. Пример тому — годы гражданской и Великой Отечественной войн. Институт обязан сохранить и умножить то, что имеет: кадры, умение трудиться, квалификацию, творчество, инициативу, любовь к делу. Выпускаемые им специалисты должны обладать профессиональной квалификацией на уровне мировых стандартов для работы в условиях рыночной экономики. В соответствии с новой концепцией высшего медицинского образования следует переходить от узкой профессионализации к фундаментальности в подготовке специалистов.

Как было уже отмечено, институт теряет своего главного казначея в лице государства, отказывающегося финансировать в прежних объемах. В таких условиях следует располагать самыми различными способами добывания денежных средств — получать оплату за переэкзаменовки, отработки занятий, пользование библиотекой, уметь представить потенциальному покупателю результаты научных исследований и опыт, проводить учебу по современным лечебным технологиям, организовывать новые курсы, способные заинтересовать молодежь, обучать население и т. д.

Таким образом, институту в настоящее время предстоит решить немало острых и сложных проблем. Тем не менее пройденный им путь, вся славная 180-летняя история нашей Alma mater обнадеживают — при наличии богатейшего опыта предшествующих поколений медиков и современного научного потенциала института эти проблемы будут разрешены.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.217.32

АНТИДОТЫ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ СРЕДИ МАЛОТОКСИЧНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Р. С. Гараев

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского института

Несмотря на критику с экологических позиций, фосфорорганические соединения (ФОС) антихолинэстеразного действия широко применяются в качестве пестицидов (инсектицидов, гербицидов, дефолиантов) в различных отраслях сельского хозяйства и в быту и нередко вызывают острые и хронические отравления. Основные средства терапии — холиноблокаторы и реактиваторы холинэстеразы (ХЭ) — не всегда эффективны, в частности потому, что угнетением холинэстеразы не исчерпывается патогенез интоксикации. Поэтому поиск новых антидотов и усовершенствование методов комплексной терапии этих отравлений является актуальной проблемой.

В последние годы внимание фармакологов привлекают ФОС с низкой антихолинэстеразной активностью и низкой токсичностью как объект поиска оригинальных лекарственных средств. Такие соединения получили условное название «малотоксичные ФОС», так как их токсичность по сравнению с таковой фосфорорганических ингибиторов холинэстеразы, действительно, очень мала. Некоторые препараты из этого ряда, в частности димефосфон, практически лишены антихолинэстеразного действия [2, 6].

В шестидесятые годы нами совместно с проф. И. А. Студенцовой было начато изучение антагонизма малотоксичных ФОС с ингибиторами хо-

линэстеразы. В последние 25 лет нами проведены исследования токсичности антихолинэстеразной активности, нейротропного действия и взаимоотношения с ингибиторами ХЭ различных ФОС: производных оксафосфолена-3, и -4, оксафосфоланола, фосфолена, метилфосфолена, оксобутилфосфоновой кислоты, а также ряда холиновых эфиров фосфиновых кислот. Все соединения были синтезированы (часть из них целенаправленно с учетом наших предложений) в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем, Н. И. Ризположенским, Ф. С. Мухаметовым и др.

В настоящей работе приведены основные итоги по оценке антидотных свойств указанных малотоксичных ФОС при отравлении подопытных животных ингибиторами холинэстеразы.

Обратимое торможение активности ХЭ. Основанием для поиска антидотов в ряду алкилпроизводных оксафосфолена-4 и холиновых эфиров фосфиновых кислот было выявление их способности обратимо ингибировать ХЭ, что подтверждено в экспериментах in vitro с использованием диализа ингибированной ХЭ и in vivo определением скорости восстановления активности ингибированной ХЭ в органах. Предложены оригинальные схемы взаимодействия с ХЭ производных оксафосфолена-4 [3] и холиновых эфиров фосфиновых кислот (см. рис.)

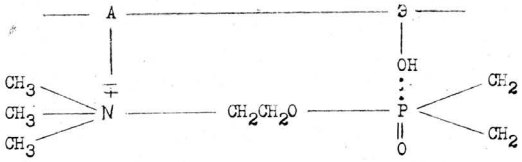


Схема «экранирования» активной поверхности ХЭ эфирами фосфиновых кислот: А — анионный центр, Э — эстеразный центр.

По современнным представлениям, эстеразный центр ХЭ, занятый обратимым ингибитором (например, физостигмином, прозерином), не в состоянии образовать прочную связь с ФОС необратимого действия [4, 5]. Особенностью антидотного действия малотоксичных ФОС, ингибирующих ХЭ обратимо, является то, что они более эффективны при профилактическом применении, чем при лечебном. Такие результаты получены, в частности, при изучении антидотной активности холиновых эфиров фосфиновых кислот при отравлении мышей фосфаколом.

Взаимодействие с ХЭ за счет сорбции на активной поверхности фермента. При исследовании других рядов малотоксичных ФОС мы обнаружили, что некоторые из них, не проявляя антихолинэстеразного действия, защищали фермент от угнетающего влияния ингибиторов холинэстеразы. Так, диметиловый эфир оксобутилфосфоновой кислоты, то есть димефосфон, и этиловый эфир метилфосфолена в концентрации 10 ммоль/л не влияли на активность ХЭ гомогената мозга мышей, но в той же концентрации ослабляли антихолинэстеразный эффект фосфакола in vitro соответственно на 24,5% и 60,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что даже малотоксичные ФОС, которые не нарушают гидролиз ацетилхолина холинэстеразой, способны взаимодействовать с ферментом. Возможно, они обладают свойством сорбироваться на активной поверхности холинэстеразы, затрудняя ее взаимодействие с типичными ингибиторами.

Важной особенностью химического строения различных рядов изучаемых соединений, не влияющих на активность холинэстеразы, но защищающих ее при отравлении антихолинэстеразными средствами, было наличие при атоме фосфора О-метильного или О-этильного радикалов. Эти соединения при отравлении животных были равно эффективны как при профилактическом, так и при лечебном применении.

Противосудорожное действие. Способность предупреждать смерть мышей, отравленных фосфаколом, оказалась свойством производных оксафосфоланола с этильным и фенильным радикалами, имеющими Р-С связь. Эти вещества не защищали холинэстеразу мозга животных от ингибирования. Они снимали судороги, вызванные коразолом, никотином и стрихнином. По-видимому, их способность предупреждать летальность мышей, отравленных фосфаколом, без защитного влияния на холинэстеразу обусловлена их противосудорожной активностью, которую можно рас-

ценивать как самостоятельный механизм антидотного действия.

Ингибирование оксидаз со смешанной функцией (ОСФ). Следующим механизмом взаимоотношения малотоксичных ФОС с антихолинэстеразными средствами является угнетение монооксигеназной системы печени, что уменьшает интенсивность превращения ингибиторов непрямого действия в антихолинэстеразный продукт («летальный синтез»). Фармакологическими и биохимическими методами удалось выяснить, что производные оксафосфоланола и димефосфон способны подавлять функцию микросомальных ферментов печени. Установлена способность этих соединений связываться с цитохромом Р-450, определены константы их сродства и оценено влияние некоторых представителей на окисление ФОС непрямого антихолинэстеразного действия. Так, димефосфон в среде инкубации микросом печени в присутствии НАДФ · Н ингибировал превращение октаметила в антихолинэстеразный продукт. Все производные оксафосфоланола, угнетающие ОСФ, были антагонистами ингибиторов ХЭ непрямого действия октаметила и метафоса, в биотрансформации которых «летальный синтез» играет важную роль.

Более подробно были изучены антидотные свойства димефосфона. Установлен его антагонизм с фосфанолом, хлорофосом, нибуфином, армином, октаметилом, прозерином и эзерином.

Основным принципом терапии отравлений антихолинэстеразными веществами является комбинированное применение антидотов различного механизма действия. Поэтому особый интерес представляло изучение влияния димефосфона на эффективность известных антидотов. Димефосфон в дозе 250 мг/кг, в которой он в отдельности не влиял на токсичность фосфакола, усиливал антидотное действие как М-холиноблокатора атропина, так и реактиватора холинэстеразы дипироксима. Особенно высокоэффективным оказалось защитное действие смеси атропина, дипироксима и димефосфона. В опытах на мышах эта смесь была в 4,4 раза активнее, чем комбинация антидотов без димефосфона. На собаках, отравленных фосфаколом и хлорофосом, также установлена бóльшая эффективность комбинации димефосфона с атропином и дипироксимом, чем применение атропина с дипироксимом без препарата. При курсовом введении димефосфона в дозе 200 мг/кг после отравления крыс нибуфином наблюдалось повышение активности холинэстеразы в мозге, сыворотке крови, печени, сердце и кишечнике в 1,5 — 2 раза по сравнению с контролем. Ежедневное в течение 20 дней применение препарата снимало агрессивность, предупреждало позднюю гибель и отдаленные параличи. Объективным симптомом улучшения состояния крыс под влиянием димефосфона явилось также более раннее появление мотивации у них к пище и воде.

Курсовое применение димефосфона в комбинации с атропином на фоне длительного воздействия хлорофоса повышало активность холинэстеразы эритроцитов и показатели иммунной реактивности кроликов: отмечалась нормализация стимулированной реакции бласттрансформации лимфоцитов, а по НСТ-тесту комбинация димефосфона с атропином имела преимущество перед применением одного атропина.

Таким образом, использование препарата при отравлении антихолинэстеразными средствами, наряду с нормализующим действием на активность ингибированной холинэстеразы, восстанавливает функциональную активность и некоторых других систем.

Димефосфон внедрен в ветеринарию как средство терапии сельскохозяйственных животных при отравлении фосфорорганическими пестицидами.

Отравления ингибиторами холинэстеразы протекают с явным преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Эффективность димефосфона при таком нарушении функции вегетативной нервной системы, особенно при комбинированном введении его с М-холиноблокаторами,— важное свойство препарата. Заслуживает внимание возможность применения димефосфона в медицине для лечения расстройств, сопровождающихся парасимпатикотонией. Подтверждена его эффективность в клинике при лечении вегетативной дистонии [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аляветдинов Р. И., Исмагилов М. Ф., Гараев Р. С. и др.*//Клиника, лечение и профилактика заболеваний нервной системы: Материалы научно-практической конференции.— Казань, 1992.
2. *Гараев Р. С.*//Современные методы исследований в клинике и эксперименте: Труды Казанского мед. института.—Казань, 1969.— Т. 31.
3. *Гараев Р. С., Хафизьянова Р. Х., Арбузов Б. А. и др.*//Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ.— Казань, 1974.—Т. 41.
4. *Розенгарт В. И., Шеретобитов О. Е.* Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов.— Л., 1978.
5. *Садыков А. С., Розенгарт Е. В., Абдувахитов А. А., Асланов Х. А.* Холинэстеразы. Активный центр и механизмы действия.— Ташкент, ФАН, 1976.
6. *Студенцова И. А., Заиконникова И. В., Визель А. О., Гараев Р. С.*//Казанский мед. ж.— 1989.—№ 2.—С. 118 — 120.

Поступила 17.01.94.

ANTIDOTES OF CHOLINESTERASE INHIBITORS OF THE SECTION OF LOW-TOXIC PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS

R. S. Garaev

Summary

The toxicity, anticholinesterase activity and antagonism with anticholinesterase substances of different phosphoroorganic compounds are studied. The antagonism of these drugs with anticholinesterase substances is connected with their capacity to interact reversibly with active surface of cholinesterase and to protect thic enzyme against inhibition, to show anticonvulsive activity, to suppress liver monooxygenase system function. One of the representatives of the series — dimephosphone — has potentiated the antidote effects on atropine M-cholinoblockator and diperoxime cholinesterase reactivator and has normalized some disturbed functions of animals' organism in the course of application after intoxication by anticholineterase substances.

УДК 615.21:547.241

МАЛОТОКСИЧНЫЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС НООТРОПОВ

Р. Х. Хафизьянова

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского института

Одним из достижений современной психофармакологии явилось изучение новой группы психотропных препаратов, улучшающих интеллектуально-мнестические функции, которые были названы ноотропными средствами, с последующим внедрением их в клиническую практику. К ним относятся ноотропил (пирацетам) и его аналоги (этирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамерацетам, диприцетам и др.), производные диметиламиноэтанола (диметиламиноэтанол, диманол ацеглюмат, меклофеноксат, эуклидан и др.), производные ГАМК (никотиноил ГАМК, фенибут, гаммалон, натрия оксибутират), производные пиридоксина (пиритинол, гутимин), а также цереброваскулярные средства, улучшающие мозговое кровообращение и метаболизм мозга,— кавинтон, сермион (ницерголин), трентал, циннаризин (стугерон), пикамилон, винкамин (девинкан) и др. В последние годы к веществам, улучшающим мнестические функции, причислены этимизол, метилурацил, мебикар и другие препараты [5 — 7]. Класс лекарственных средств, которым свойственен ноотропный компонент действия, включает разнообразные и достаточно эффективные препараты, однако они не полностью удовлетворяют требованиям клиники из-за необходимости назначения их в довольно больших дозах и достаточно длительными курсами лечения, при которых проявляются их побочные эффекты. Большинство представителей этого круга лекарств импортируется. Отечественные же препараты, проявляющие ноотропные свойства, малочисленны. Поэтому актуален поиск высокоэффективных препаратов этого типа среди принципиально новых классов химических соединений.

В течение последних 15 лет нами проводилось углубленное изучение влияния на центральную нервную систему новых оригинальных малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений (ФОС) ациклической и циклической структуры. Выявление церебропротекторных

свойств при изучении нейротропной активности, исследование влияния на центральные нейромедиаторные системы, способность вызывать специфические изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ), возможность оптимизировать углеводный и энергетический обмены в ткани мозга явились основанием для изучения неантихолинэстеразных ФОС как препаратов, потенциально способных улучшать память в норме и при патологии [8—10].

В настоящей работе приводятся результаты исследования ноотропной активности двух ФОС ациклической структуры: димефосфона — диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, синтезированного Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем и соавт. [2], его близкого структурного аналога препарата № 305, синтезированного сотрудниками Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН Б. А. Арбузовым, А. Н. Пудовиком, А. О. Визелем, А. А. Муслинкиным и др. [3] и двух ФОС циклической структуры: препарата № 155 и препарата № 310, также синтезированных Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем и соавт. [4].

С целью оценки ноотропных свойств исследуемых веществ были использованы методические приемы, традиционно применяемые в экспериментальной фармакологии [7]. Для изучения мнемотропных свойств осуществляли выработку условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у мышей при различных вариантах введения ФОС и препаратов сравнения: ноотропила и кавинтона в эквитоксичных дозах, соответствующих 1/10 и 1/20 от $ДЛ_{50}$, с анализом их влияния на этапы формирования, консолидации и воспроизведения информации.

В эксперименте на мышах в условиях выработки УРПИ установлено, что димефосфон, препараты № 155 и № 310 превосходят ноотропил по действию на процессы консолидации и воспроизведения информации, при этом димефосфон и препарат № 155 оптимизируют все этапы формирования памятного следа. Препарат № 310 и препарат № 305 оказывают позитивное действие на обучение животных в меньшей дозе, чем ноотропил. Препарат № 305 не влияет на этап консолидации памятного следа. По способности улучшать различные этапы формирования памятного следа исследуемые ФОС близки к ноотропам и ноотропоподобным веществам. Результаты экспериментов указывают на возможность облегчения процесса первичной обработки информации, хранения консолидированного следа и его извлечение под влиянием фосфорорганических соединений.

Антиамнестическое действие исследуемых ФОС и ноотропила изучено на мышах на двух моделях амнезии, обусловленной электроконвульсивным шоком [5, 7] (непосредственно после выработки УРПИ животным наносили электрический ток через корнеальные электроды) или введением скополамина гидробромида. В каждой серии экспериментов имелись контрольные группы: животные, которым вводили внутрибрюшинно дистиллированную воду (пассивный контроль), и животные, которым на фоне введения дистиллированной воды применяли амнезирующие факторы. Степень сохранения навыка у мышей оценивали через сутки после обучения, учитывая те же показатели, что и при обучении. Увеличение латентного периода первого захождения в темную камеру, суммарного времени нахождения мышей в светлом отсеке камеры квалифицировали как улучшение сохранения УРПИ, а уменьшение этих показателей — как амнезию навыка избегания.

Электроконвульсивный шок приводил к нарушению памяти у животных. При проверке сохранения УРПИ через сутки отмечалось резкое снижение латентного периода до захода мышей в темный отсек камеры на 76 — 83,5% и времени их нахождения в светлом отсеке на 50,2 — 54,5%. Амнезия навыка у мышей наблюдалась и при введении скополамина гидробромида. Так, животные заходили в темный отсек камеры на 67,6% раньше и время нахождения их в светлом отсеке камеры было короче на 47,2%, чем в контроле.

Димефосфон в дозах 120 и 230 мг/кг и препарат № 155 в дозах 80 и 160 мг/кг оказывали антиамнестическое действие на моделях амнезии, вызванных электроконвульсивным шоком и скополамином гидробромидом. Препарат № 305 в обеих дозах (170 и 340 мг/кг) препятствовал амне-

стическому действию электроконвульсивного шока. На модели нарушения памяти, обусловленного скополамином гидробромидом, он уменьшал амнезию сильнее в дозе 170 мг/кг.

Препарат № 310 при моделировании амнезии электроконвульсивным шоком в дозе 600 мг/кг удлинял латентный период до захода мышей в темный отсек, а в дозах 300 и 600 мг/кг — увеличивал время их нахождения в светлом отсеке камеры. В обеих дозах он оказывал антиамнестическое действие при нарушении памяти введением скополамина гидробромида.

Более высокая антиамнестическая активность ноотропила на модели амнезии, обусловленной скополамина гидробромидом, чем на модели, вызванной электроконвульсивным шоком, совпадает с результатами работы других исследователей [11].

Таким образом, у всех изучаемых ФОС было выявлено защитное действие на память при воздействии амнезирующих агентов: максимального электрошока и скополамина гидробромида. По глубине антиамнестического действия димефосфон, препарат № 305 и препарат № 155 превосходят ноотропил, а препарат № 310 сопоставим с ним.

Можно полагать, что положительное действие изучаемых ФОС на выработку УРПИ, нарушенную электроконвульсивным шоком, заключается в восстановлении пластических и биоэнергетических процессов в нервной ткани, в коррекции нарушенного обмена нейромедиаторов и повышения устойчивости мозга к гипоксии. Результаты экспериментов, свидетельствующие об антиамнестической активности изучаемых ФОС на модели «скополаминовой» амнезии могут быть связаны с их активизирующим действием на центральные холинергические структуры мозга. По-видимому, М-холинопотенцирующее действие изучаемых ФОС является важным фактором их влияния на процессы формирования памятного следа.

На основании результатов исследований можно заключить, что малотоксичные неантихолинэстеразные ФОС ациклической и циклической структуры проявляют выраженное мнемотропное и антиамнестическое действия и являются перспективным новым классом химических веществ для поиска потенциальных ноотропных средств нейрометаболического действия. Подтверждением фактов, приведенных в данной экспериментальной работе, служат положительные итоги специального клинического изучения димефосфона в качестве ноотропа для терапии детей с интеллектуально-мнестическими и эмоционально-волевыми нарушениями при интеллектуальной недостаточности [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акберова С. А., Менделевич Д. М.* Димефосфон — корректор интеллектуально-мнестических и эмоционально-волевых нарушений у детей при интеллектуальной недостаточности//Метод рекоменд.— Казань, 1993.
2. *Арбузов Б. А., Бельский В. Е., Визель А. О. и др.*//Докл. АН СССР.— 1967.—№ 2.— С. 323 — 325.
3. *Арбузов Б. А., Пудовик А. Н.*//Докл. АН СССР.— 1950.—№ 2.— С. 327 — 330.
4. *Арбузов Б. А., Визель А. О., Зверева М. А. и др.*//Докл. АН СССР.—1965.—№ 4.— С. 826 — 828.
5. *Воронина Т. А.* Фармакология ноотропов.—М., 1989.
6. *Воронина Т. А.*//Фармакол. и токсикол.— 1991 — № 2.— С. 6 — 11.
7. *Ковалев Г. Ф.* Ноотропные средства.— Волгоград, 1990.
8. *Хафизьянова Р. Х., Мокринская И. С., Залялютдинова Л. Н.* Экологические проблемы фармакологии и токсикологии: Тез. докл. научн. конф.—Казань, 1990.
9. *Хафизьянова Р. Х.* Физиология медиаторов, периферический синапс: Тезисы докладов VI Всесоюзного симпозиума.— Казань, 1991.
10. *Хафизьянова Р. Х., Студенцова И. А. и др.*//Казанский мед. ж.—1993.—№ 1.—С. 8—12.
11. *Шабанов П. Д., Бородкин Ю. С.,* Нарушения памяти и их коррекция.—Л., 1989.

Поступила 17.01.94.

LOW-TOXIC NONANTISHOLINESTERASE PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS — A NEW ADVANCED CLASS OF NOOTROPES

R. KH. Khafizyanova

Summary

The effect of new original low-toxic nonanticholinesterase phosphororganic compounds of acyclic and cyclic structures on the central nervous system is studied. Their pronounced mnemotropic and antiamnestic effects are revealed. The drugs investigated are successfully used as nootropes for the treatment of children with intellectually mnestic and emotionally volitional disorders in intellectual incompetence.

УДК 577.155.2:615.035

БИНАЗА КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Л. А. Поцелуева

Кафедра технологии лекарств (зав.— проф. Л. А. Поцелуева) Казанского медицинского института

Нуклеазы относятся к нуклеодеполимеразам и участвуют в реакциях, связанных с превращением нуклеиновых кислот в организме [1, 6]. РНКазы могут применяться при заболеваниях, вызываемых РНК- или ДНК геномными вирусами.

Номенклатура нуклеазосодержащих лекарственных препаратов на сегодняшний день ограничена и представлена разрешенными к применению в медицине рибонуклеазной аморфной (панкреатической РНКазой), дезоксирибонуклеазой (панкреатической ДНКазой), выпускаемыми промышленностью в виде лиофилизированного порошка во флаконах для антибиотиков. Кроме того, из культуральной жидкости споровых бактерий Bacillus intermedius на кафедре микробиологии КГУ под руководством академика АН РТ И. Б. Лещинской выделена биназа (бактериальная РНКаза). Этот препарат находится в настоящее время на стадии клинического изучения в виде разработанных при нашем участии различных лекарственных форм.

Биназа оказалась эффективной в отношении вируса гриппа типов А и В, что обеспечивает ее преимущество перед панкреатической РНКазой и референс-препаратом ремантадином. Универсальность противогриппозного действия биназы и возможность ее выпуска в достаточном для обеспечения потребности населения количестве с учетом возможностей биотехнологического производства повышают значимость микробного фермента как потенциального лекарственного средства.

Биназа — эффективное средство и при рабической инфекции. При этом она оказывает выраженное лечебно-профилактическое действие и не препятствует, что очень важно, формированию активного антирабического иммунитета у животных. Предложено применять биназу в медицине в сочетании с антирабической вакциной или вакциной и антирабическим гамма-глобулином.

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований позволили выявить принципиальные отличия биназы от панкреатической РНКазы и послужили основанием для заключения, что микробные нуклеазы по сравнению с нуклеазами животного происхождения обладают особенностями фармакокинетики и устойчивости к воздействию ингибиторов, содержащихся в организме.

Пути введения биназы в организм определяли в зависимости от вида и тяжести заболеваний, при которых она может быть назначена. Так, для лечения особо тяжелых форм гриппа предложено инъекционное введение биназы. Для применения же ее в пред- и в эпидемический периоды, когда особую значимость приобретают профилактические мероприятия, более целесообразно использование энтеральных (перорального, ректального) и интраназального способов введения. В качестве критерия стабильности биназы нами был применен показатель каталитической активности, который является определяющим в противовирусной активности микробного фермента [3].

Возможности использования различных путей введения биназы в организм были оценены экспериментально с помощью биофармацевтических, фармакотоксикологических исследований и изучения специфической активности. Изначально не вызывала сомнения возможность инъекционного введения биназы в организм, что и было подтверждено на практике.

Что касается энтерального введения биназы в организм в качестве лекарственного средства, то оно представлялось проблематичным, так как было известно об инактивирующем влиянии пепсина на аналог биназы — панкреатическую РНКазу [7]. В то же время оптимизм внушали литературные данные о неизменности вторич-

ной структуры биназы в области pH от 2,5 до 11,5 [2], которая и является, по всей вероятности, ответственной за противовирусную активность биназы, особенно если принять во внимание полученные нами результаты о сохранении биназой каталитической активности при нарушении целостности ее третичной структуры. Однако, как показали эксперименты, при отсутствии отрицательного влияния на биназу значений pH в широком интервале ингибирующее действие на нее оказывают протеолитические ферменты, и лишь в среде тонкого кишечника биназа сохраняет свою активность.

В качестве теоретических предпосылок выбора интраназального пути введения биназы явились данные о способности высокомолекулярных соединений всасываться при интраназальном применении в системный кровоток [4], обеспечивая при этом высокую биологическую доступность лекарственных средств [9], на чем основаны, в частности, интерферонотерапия — один из основных способов борьбы с гриппозной инфекцией [8] и применение панкреатической ДНКазы, проявляющей эффективность при острых респираторных инфекциях [5]. При оценке результатов биофармацевтического изучения особо впечатляет показатель степени абсолютной биодоступности биназы, составляющей 207%, полученный на основании сравнения площадей под фармакокинетическими кривыми ($S^{\circ} \rightarrow \infty$ интраназально $/S^{\circ} \rightarrow \infty$ внутривенно $\times 100\%$).

Что касается ректального введения биназы в организм, то оно ввиду быстрой инактивации фермента может быть рекомендовано лишь для местного воздействия, в частности при онкологических заболеваниях прямой кишки с учетом противоопухолевой активности биназы, изученной в онкологическом центре РАМН.

Обоснование возможных путей введения биназы в организм в качестве лекарственного средства предопределило и ассортимент ее лекарственных форм. Так, для оказания экстренной помощи больным была предложена биназа в виде лиофилизированного порошка во флаконах для антибиотиков. Состав данной лекарственной формы был обоснован с помощью результатов изучения ее фармакокинетики и оценки пирогенности. Проведение биофармацевтических исследований позволило обосновать выбор 0,5% раствора новокаина в качестве растворителя для приготовления инъекционных растворов биназы и показало целесообразность их внутримышечного введения в организм. Результаты всестороннего фармакотоксикологического изучения лиофилизированной биназы для инъекций по существующей схеме позволили сделать заключение о полном ее соответствии требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам.

В качестве лекарственных форм биназы энтерального назначения предложены кишечнорастворимые таблетки и капсулы фермента. Признано перспективным применение биназы в виде ректальных капсул, аэрозолей и микроклизм.

Для интраназального применения биназы нами разработаны и предложены такие лекарственные формы, как мазь, пленки, аэрозоль, и капли для носа. В процессе создания мягких лекарственных форм интраназального назначения был разработан способ биофармацевтической оценки ферментных препаратов, основанный на каталитическом расщеплении субстрата (РНК или ДНК), позволивший применить биофармацевтические подходы к обоснованию состава ферментных носителей. Экспериментально была обоснована концентрация мази биназы (0,5%) и предложены основы, обеспечивающие либо местное, либо резорбтивное ее действие. Было также установлено отсутствие у мази биназы местнораздражающего и общетоксического действий.

Пленки, содержащие биназу, были получены на основе «полимера биорастворимого для лекарственных пленок». На основании результатов биофармацевтического их изучения было сделано заключение, что ферментосодержащие пленки обеспечивают проявление биназой каталитического действия.

Целесообразность воздействия биназы на вирус в месте его локализации предопределила разработку и аэрозольного препарата микробного фермента, биофармацевтическое изучение которого на животных показало проявление им преимущественно местного действия.

Было учтено удобство применения капель для носа в качестве лекарственной формы биназы и предложено использовать для этой цели названный фермент инъекционного назначения после предварительного растворения его в воде или 30% водном растворе пропиленгликоля.

Завершающим этапом изучения микробного фермента явились экстраполяция на организм человека результатов экспериментального его исследования и прогнозирование терапевтических доз биназы. На основании общеизвестных принципов расчета были получены показатели ее минимальной, средней и высшей терапевтической доз. Результаты биофармацевтического изучения биназы позволили определить кратность ее приема больными в зависимости от вида лекарственной формы и пути введения.

Таким образом, применение биназы в медицинской практике в качестве оригинального лекарственного средства перспективно и расширяет возможности нуклеазотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеева И. И.* Рибонуклеазная активность органов и тканей и интактных животных и противовирусное действие экзогенных рибонуклеаз: Дисс... канд. биол. наук.— Казань, 1981.

2. *Афанасенко Г. А., Дудкин С. М., Коминир Л. Б. и др.*//Биоорг. химия.—1979.—Вып. 2.— С. 187—202.

3. *Куриненко Б. М., Алексеева И. И.* Нуклеазы микроорганизмов и их практическое использование.— Рига, 1989.

4. *Лавренева Г. В., Шапаренко Б. А.* Аэрозольные лекарственные вещества в отоларингологии.— Киев, 1987.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х т.— 9-е изд., перераб. и доп.— М., 1985.—Т. 2.

6. *Ровенский Ю. А.*//Успехи сов. биол.— 1969.— Вып. 3. — С. 354.

7. *Anfinsen C. B., White P. H.*//The Enzymes.— London, 1961.— Vol. 5.— P. 95—122.

8. *Billian A.*//Arch. Virol.— 1981.— Vol. 67.— P. 121—133.

9. *Haroly J. C., Lee S. W., Wilson C. G.*// J. Pharm. Pharmacol.— 1986.— Vol. 37.— P. 294—297.

Поступила 17.01.94.

BINASE AS A MEDICINAL AGENT

L. A. Potselueva

Summary

The pathes of injection of the bacterial ribonuclease from Bacillus intermedius spore bacteria into the organism as an antiviral agent are experimentally well-founded, and its medicinal forms are developed.

УДК 612.73/74:576.8.094.7

ФУНКЦИИ АКТИВНОГО ХЛОРНОГО ПЕРЕНОСА В МЕМБРАНЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Г. И. Полетаев, А. Х. Уразаев

Кафедра общей биологии и медицинской генетики (зав.— проф. Г. И. Полетаев), кафедра нормальной физиологии (зав.— проф. А. Л. Зефиров) Казанского медицинского института

В наружной мембране ряда клеток животных и человека выявлено существование симпорта ионов Na^+, K^+ и Cl^-, направленного в нормальных условиях из наружной среды в цитоплазму, блокирующегося фуросемидом и другими осмотическими диуретиками. Перенос ионов N^+, K^+ и Cl^- является вторично активным, то есть осуществляется за счет энергии концентрационного градиента для ионов Na^+, постоянно низкая концентрация которых в цитоплазме создается благодаря работе Na^+, K^+-насоса.

Электрофизиологические исследования, проведенные в последнее десятилетие, выявили аналогичный транспортный механизм и в мембране скелетных мышц млекопитающих. Так, в опытах с использованием блокаторов хлорных каналов, модификаций ионного состава наружной среды и ионселективных микроэлектродов, позволяющих определить внутриклеточные концентрации ионов, было показано, что в червеобразной и других мышцах крысы существует система активного транспорта ионов Cl^- через мембрану. Этот транспорт направлен внутрь клетки и блокируется при действии фуросемида или при удалении из наружного раствора Na^+, K^+ или Cl^-.

Какова же роль хлорного транспорта в деятельности скелетных мышц? Для ответа на этот вопрос нами в качестве объекта исследования была выбрана диафрагмальная мышца крысы. В опытах с использованием стандартной микроэлектродной техники, фуросемида, при удалении Na^+, K^+ или Cl^- из наружной среды или других модификаций ее ионного состава было показано, что в диафрагме крысы имеется хлорный транспорт, активность которого в нормальных условиях функционирования этой мышцы невелика [3].

Первой из выявленных функций хлорного транспорта является его участие в потенциалобразовании на мембране клетки. Согласно современным представлениям, разность электрических потенциалов между внутренней и наружной поверхности мембраны клеток возникает из-за наличия градиента ионных концентраций и избирательной проницаемости мембраны для ионов калия и натрия. В саркоплазме концентрация ионов K^+ выше, а Na^+ и Cl^- ниже, чем в наружной среде, и мембрана полупроницаема в покое для ионов K^+ и Cl, в то время как для ионов Na^+ она практически непроницаема. Диффузия ионов через плазматическую мембрану по градиенту концентрации создает на ней электрический потенциал, противодействующий дальнейшему продвижению ионов. При определенной величине этого потенциала, называемого равновесным потенциалом иона ($E_{иона}$), сила ионного градиента и препятствующая ей электростатическая сила уравновешиваются, и количество ионов, входящих в клетку и выходящих из нее, становится равным. В результате в клетке возникает мембранный потенциал покоя (МПП). Основная роль в потенциалобразовании традиционно отводилась ионам K^+. Ионы хлора, как полагали, перемещаются через мембрану исключительно пассивно, отслеживая изменения ее потенциала покоя. Если это так, то изменение концентрации Cl^- в наружной среде или в цитоплазме не должно влиять на МПП клетки. Однако было показано, что удаление Cl^- из наружного раствора, а также фуросемид (оба воздействия блокируют активный хлорный транспорт) вызывают увеличение МПП в камбаловидной и грудинососцевидной мышцах крысы, а в волокнах диафрагмы гиперполяризация выявляется на фоне предварительной калиевой деполяризации мышцы [3]. Следовательно, в результате работы активного хлорного транспорта в саркоплазме создается повышенная концентрация ионов Cl^-, трансмембранный хлорный градиент уменьшается, что смещает E_{Cl} в позитивную сторону по сравнению с МПП, который в итоге устанавливается приблизительно на средних значениях между относительно высоким E_K и более низким E_{Cl}. Таким образом, наличие активного транспорта Cl^- внутрь волокна делает эти ионы наравне с ионами K^+ потенциалобразующими в скелетных мышцах.

Кроме того, при участии активного хлорного транспорта происходит восстановление клеточного объема в гипертонических средах [2]. Повышение осмотического давления в наружной среде приводит к первоначальному обезвоживанию волокон диафрагмы крысы, после этого их объем в течение получаса инкубации в таких же условиях полностью восстанавливается. В случае, если хлорный транспорт заблокирован бесхлорным раствором или фуросемидом, мышечные волокна полностью утрачивают свою способность восстанавливать объем в гипертонической среде. Проведенные в дополнение к этому опыты по измерению МПП при таких же экспериментальных воздействиях, позволили сделать заключение, что повышение осмотического давления в наружной среде, приводящее к сморщиванию волокон из-за их обезвоживания, вызывает усиление работы хлорного транспорта. В результате в клетку поступают осмотически активные ионы Cl^-, Na^+ и K^+ и пассивно — молекулы воды, а объем мышечных волокон в итоге полностью восстанавливается [2].

Активность хлорного транспорта находится под нейротрофическим контролем [3]. В опытах с культурой ткани было еще раз подтверждено, что одним из первых постденервационных изменений свойств скелетных мышц является падение МПП, наступающее вскоре после лишения мышцы влияния со стороны двигательной нервной системы. Использование бесхлорных растворов и фуросемида в этих условиях позволило заключить,

что уже в первые часы после денервации происходит усиление работы активного хлорного транспорта, что еще более увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов хлора, смещает равновесный хлорный потенциал в позитивную сторону по сравнению с существующим уровнем МПП и таким образом вызывает раннюю постденервационную деполяризацию мышечной мембраны. Иными словами, мотонейроны оказывают угнетающее влияние на активность Cl^--транспорта в мышцах [3]. Блокада быстрого аксоплазматического транспорта колхицином приводит к денервационноподобной активации хлорного переноса в мышечной мембране, в результате этого также возникает деполяризация сарколеммы. Следовательно, нейротрофический контроль активности хлорного транспорта в волокнах диафрагмы крысы осуществляется при участии «трофических» факторов, переносимых от перикариона мотонейронов к мышце с быстрым аксоплазматическим транспортом [1].

Показано также, что после денервации мышцы или нарушения быстрого аксоплазматического транспорта колхицином хлорный транспорт полностью утрачивает свою способность активироваться в среде с повышенным осмотическим давлением. В итоге денервированные мышцы, а также мышцы, лишенные влияния веществ, переносимых к ним с быстрым аксоплазматическим транспортом, становятся неспособными восстанавливать свой объем в гипертонической среде в отличие от иннервированных [1, 2]. Итак, механизм поддержания постоянства количества внутриклеточной воды в мышцах находится под нейротрофическим контролем, влияющим на активность хлорного переноса мембраны. Этот контроль осуществляется при участии веществ, переносимых к мышечным волокнам быстрым аксоплазматическим транспортом.

Постденервационное повышение внутриклеточной концентрации ионов хлора является одной из причин, вызывающих появление новых ацетилхолиновых рецепторов во внесинаптической области мышечной мембраны, то есть там, где их не бывает в нормальных мышцах [4]. Следовательно, существует связь между постденервационной активацией хлорного транспорта и процессами синтеза белков холинорецепторов.

Таким образом, в волокнах скелетных мышц млекопитающих существует фуросемидчувствительная система симпорта ионов хлора, натрия и калия, направленного в цитоплазму клеток. Эта транспортная система участвует в формировании потенциала покоя на мембране клетки, а также поддерживает постоянство количества воды в саркоплазме и, следовательно, объема мышечных волокон при повышении осмотического давления во внешней среде. Активность хлорного транспорта находится под угнетающим влиянием со стороны двигательной иннервации. В этом влиянии принимают участие вещества, переносимые к мышцам быстрым аксоплазматическим транспортом. Нарушение нервного контроля вызывает активацию хлорного переноса, что является одной из причин, вызывающих раннюю деполяризацию мышечной мембраны. Кроме того, после нарушения нейротрофического контроля хлорный транспорт уже не может активироваться в гипертонической среде, и потому мышцы в таких условиях теряют способность поддерживать свой объем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мазитов Б. Б., Уразаев А. Х., Полетаев Г. И.*//Нейрофизиология.— 1993.— № 4.— С. 278—280.
2. *Ситдиков Р. Ф., Уразаев А. Х., Волков Е. М. и др.*//Бюлл. экспер. биол.—1989.— № 11.—С. 563 — 565.
3. *Уразаев А. Х., Суровцев В. А., Чикин А. В. и др.*//Нейрофизиология.— 1987.—№ 6.— С. 766 — 771.
4. *Чикин А. В., Уразаев А. Х., Волков Е. М. и др.*//Физиол. журн. СССР.— 1987.—№ 1.— С. 51 — 55.

Поступила 20.01.94.

FUNCTIONS OF ACTIVE CHLORINE TRANSPORT IN THE MEMBRANE OF SKELETAL MUSCLES OF MAMMALS

G. I. Poletaev, A. Kh. Urazaev

Summary

It is found that cellular volume recovery in hypertonic mediums occurs with chlorine transport involved. The increase of osmotic pressure causes the initial dehydration of the cell, then its volume is recovered up to the initial values in these conditions. The activity of chlorine transport is under the oppressive effect of the motor nerve. Postdenervational increase of intracellular content of Cl is one of the reasons of the production of new cholinoreceptors in extrasympathetic region of the muscular membrane, that is to say where thery are absent in normal muscles. By this means there is a relationship between denervational activation of chlorine transport and protein synthesis processes of cholinoreceptors.

УДК 612.815

ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ В ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ СИНАПСЕ: МЕХАНИЗМЫ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Р. А. Гиниатуллин

Кафедра нормальной физиологии (зав.— проф. А. Л. Зефиров) Казанского медицинского института

При длительном или часто повторяющемся действии биологически активных веществ и лекарственных агентов на хемовозбудимые мембраны развивается десенситизация — снижение чувствительности рецепторов к агонисту. Это явление привлекает повышенное внимание физиологов и фармакологов в связи с появлением фактов, свидетельствующих о том, что десенситизация может служить естественной формой ограничения процесса возбуждения в химических синапсах и регулировать эффективность действия лекарственных средств.

Исследование механизмов и функциональной роли феномена снижения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину (АХ) проводили в методически наиболее доступном для этой цели объекте — холинергическом синапсе в скелетной мышце. Для исследования десенситизации с помощью метода фиксации потенциала регистрировали токи, вызываемые экзогенным и эндогенным АХ, выделяемыми в квантовой форме из двигательных нервных окончаний в нервно-мышечных синапсах теплокровных и холоднокровных животных.

1. **Развитие десенситизации при ритмической активности синапса.** Для физиологии и фармакологии синаптической передачи наибольший интерес представляет вопрос о возможности развития десенситизации за счет эндогенного АХ. При изучении этого вопроса мы попытались вызвать снижение чувствительности постсинаптической мембраны с помощью эндогенного АХ, выделяемого из нервных окончаний в ходе ритмической активности синапса. Для этого использовали метод блокирования мышечных сокращений с помощью поперечного рассечения мышечных волокон [1], что позволило регистрировать первичную реакцию постсинаптической мембраны на медиатор — токи концевой пластинки (ТКП) при высоком уровне вызванной секреции порядка 100 — 200 квантов АХ на один нервный импульс.

Оценку возможности развития десенситизации при ритмической активности синапса первоначально проводили в синапсах лягушки при ингибировании фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), что повышало уровень эндогенного АХ и, следовательно, вероятность развития этого феномена. Для выяснения состояния чувствительности постсинаптической мембраны нами был использован тест, который заключался в регистрации ответов мембраны на одиночные кванты АХ — миниатюрных ТКП (МТКП) сразу после периода активности синапса [1]. Амплитуда этих сигналов характеризует состояние чувствительности постсинаптической мембраны. Оказалось, что после 60-секундной активности синапса с частотой 10 Гц происходит снижение амплитуды МТКП на 30%, что свидетельствует о развитии десенситизации постсинаптической мембраны [1, 4, 13]. Снижение квантового состава резко снижало вероятность развития десенситизации. Эти эксперименты свидетельствуют о том, что для развития десенситизации не требуется постоянного присутствия свободного АХ у рецепторов. Данное явление может развиваться как кумулятивная реакция благодаря сохранению соответствующих конформационных состояний рецептора в межстимульные интервалы.

Физиологическая команда, поступающая к мышце в естественных условиях, представляет собой короткие пачки импульсов, поэтому интересно было выяснить, сможет ли десенситизация проявиться в ходе пачки ТКП, состоящей всего из нескольких сигналов? Для этого создавали условия, благоприятствующие развитию десенситизации. В частности, опыты проводили в присутствии промотора десенситизации — агента SKF-525A, структурного аналога АХ, не обладающего агонистической активностью [11, 13].

В опытах с SKF-525A в ходе пачки ТКП из 15—17 сигналов (частота стимуляции — 10 Гц) происходило значительное (до 25% от исходной величины) снижение амплитуды ТКП [3, 13]. Постсинаптическая природа этого снижения, то есть связь его с десенситизацией, подтвердилась тем, что эффект был потенциалозависимым, усиливаясь при гиперполяризации мембраны. При трактовке физиологической роли этих наблюдении следует иметь в виду, что такие эндогенные биологически активные соединения как пептид, генетически родственный кальцитонину [10], и тимопоэтин [16] способны в физиологических концентрациях, как и SKF-525A, значительно ускорять развитие десенситизации. В наших экспериментах было установлено, что такой же способностью обладает другой нейропептид — субстанция Р [6]. Кроме того, десенситизацию в ходе короткой пачки ТКП ускоряют такие агенты, как блокатор кальциевых каналов верапамил [5] и антимитотические средства винбластин и колхицин [2]. Можно ожидать, что указанные лекарственные агенты при использовании в высоких дозах могут способствовать развитию мышечной слабости за счет влияния на скорость развития десенситизации.

В синапсах крысы уже короткий 5-секундный период активности синапса (частота 10 Гц) вызывал снижение амплитуды тестовых МТКП до 45%, то есть десенситизация развивалась значительно быстрее, чем у лягушки.

Развитие десенситизации при ритмической активности синапса, хотя и в меньшей степени, чем при ингибированной АХЭ, наблюдалось и при активной АХЭ. В этом случае снижение чувствительности также было более выражено у теплокровных, чем у холоднокровных животных. Следует учесть, что использованные частоты стимуляции нерва были существенно ниже, чем естественная активность двигательного нерва.

Таким образом, десенситизация при активной и ингибированной АХЭ может развиваться в ходе ритмической активности синапса в результате накопления эндогенного АХ и служить одним из компонентов депрессии синаптической передачи. Необходимым условием этого является высокий (физиологический) уровень квантового состава, обеспечивающий повторное попадание квантов АХ на ранее активированный участок мембраны.

2. **Роль десенситизированных рецепторов в генерации одиночного сигнала.** Известно, что десенситизированные рецепторы могут быть нормальным компонентом постсинаптической мембраны. Кроме того, предполагается, что такие рецепторы обладают повышенным сродством к АХ [11]. Это дает основания думать, что десенситизация может влиять не только на передачу ритмических серий сигналов через синапс, но и что десенситизированные рецепторы могут определять амплитуду и длительность одиночных синаптических сигналов.

Для ответа на вопрос о функциональной роли десенситизированных рецепторов в процессе генерации одиночного сигнала сравнивали влияние на амплитуду и длительность спада МТКП: а) частичной десенситизации, вызванной экзогенным АХ, и б) блокирования рецепторов необратимым блокатором — α-бунгаротоксином. Известно, что α-бунгаротоксин способен при ингибированной АХЭ вызывать ускорение спада синаптического сигнала за счет уменьшения повторной активации рецепторов АХ. В наших экспериментах при сопоставлении амплитуды и длительности синаптических токов в двух указанных ситуациях оказалось, что десенситизированные рецепторы осуществляют эффект укорочения сигнала (и снижают повторную активацию ХР) гораздо более эффективно, чем блокированные α-бунгаротоксином [15]. В последнем случае такое же, как при развитии десенситизации укорочение МТКП, требует значительного уменьшения амплитуды сигнала. Десенситизированные рецепторы укорачивают сигнал первоначально практически без изменения его амплитуды, что может быть объяснено высокоаффинным улавливанием АХ из синаптической щели. Таким образом, по эффективности устранения повторной активации рецепторов АХ и по их роли в синаптической передаче десенситизированные рецепторы могут быть сопоставлены с ферментом АХЭ.

Такое представление о роли десенситизированных рецепторов как «ловушек» для АХ может объяснить те большие вариации в степени замедле-

ния временного хода синаптических сигналов, которые исследователи наблюдают при использовании ингибиторов АХЭ разного механизма действия, поскольку ингибиторы АХЭ могут продуцировать разное число десенситизированных рецепторов. Дозируемое продуцирование таких рецепторов, способных заменить АХЭ, может быть использовано для патогенетической терапии при отравлениях ингибиторами АХЭ.

3. **Роль неквантовой секреции медиатора в продуцировании десенситизированных рецепторов.** В качестве фактора, обеспечивающего в отсутствие импульсной активности синапса появление десенситизированных рецепторов в постсинаптической мембране может выступить неквантовая секреция медиатора, составляющая до 98% АХ, выделяемого в покое [14]. Для проверки такой возможности сравнивали динамику неквантовой секреции и параметров МТКП.

Оказалось, что на фоне ингибированной армином АХЭ параллельно с падением уровня неквантовой секреции происходит укорочение синаптических сигналов. Этот эффект отсутствовал, если предварительно была выключена неквантовая секреция с помощью денервации, ионами Mg^{2+} и оуабаином [8, 9, 12]. Кроме того, оказалось, что процесс укорочения МТКП, как и десенситизация, отличается высокой чувствительностью к температуре — при ее повышении он значительно ускорялся и сопровождался вслед за укорочением сигналов падением их амплитуды [4]. Укорочение сигналов развивалось быстрее в тех синапсах, где их исходная длительность, а следовательно, и концентрация эндогенного АХ были выше [12]. И, наконец, усиление неквантовой секреции за счет удаления ионов Mg^{2+} [17] усиливало и ускоряло эффект укорочения.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод о том, что неквантовая секреция АХ способна влиять на квантовые ответы, обеспечивающие проведение возбуждения с нерва на мышцу. Эффект неквантового АХ, направленный на увеличение количества десенситизированных рецепторов в сочетании со способностью последних как «ловушек» улавливать свободный АХ в синаптической щели, может служить компенсаторным механизмом, направленным на устранение избытка медиатора. Это особенно важно в онтогенезе, при синдромах функциональной недостаточности АХЭ, в тонических мышцах и холинергических синапсах ЦНС. Кроме того, целенаправленная регуляция уровня неквантовой секреции может оказаться полезным инструментом для нормализации синаптических сигналов при интоксикациях ингибиторами АХЭ.

Таким образом, десенситизация под влиянием эндогенного АХ как квантового, так и неквантового происхождения может регулировать функциональное состояние постсинаптической мембраны холинергического синапса в скелетной мышце. В данной работе мы рассмотрели лишь часть вопросов, касающихся изменений чувствительности постсинаптической мембраны под влиянием агониста. Помимо приведенных в настоящей работе результатов, нами были получены данные о том, что АХ способен вызвать необратимую инактивацию рецепторов [15], а также блокировать им же открываемый ионный канал [7]. Эти данные позволяют сформулировать концепцию постсинаптической пластичности химического синапса, в основе которой лежат кратковременные и долговременные переходы холинорецепторов в различные кинетические состояния под влиянием самого АХ, что в итоге приводит к приспособлению синаптического аппарата к новым условиям функционирования. Эти данные раскрывают новые механизмы, через которые может осуществляться целенаправленная коррекция синаптической передачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гиниатуллин Р. А., Бальцер С. К., Никольский Е. Е., Магазаник Л. Г.*//Нейрофизиология.— 1986.— № 5.— С. 645 — 654.

2. *Гиниатуллин Р. А., Бальцер С. К., Волков Е. М.*//Нейрофизиология.— 1988.—№ 1.— С. 75 — 81.

3. *Гиниатуллин Р. А., Хазипов Р. Н.*//Бюлл. эксп. биол. и мед.— 1989.— № 12.— С. 654. — 657.

4. *Гиниатуллин Р. А., Оранская Т. И., Воронин В. А., Никольский Е. Е.*//Нейрофизиология.— 1990.— № 4.— С. 507 — 513.

5. *Гиниатуллин Р. А., Хамитов Х. С.*//Тезисы докладов Всесоюзной конференции по нейронаукам.— Киев, 1990.

6. *Гиниатуллин Р. А., Зефиров А. Л., Магазаник Л. Г., Ощепкова С. Ф.*//Нейрофизиология.— 1991.—№ 4.—С. 436 — 441.

7. *Гиниатуллин Р. А., Швецов А. Б.*//Нейрофизиология.— 1992.— № 3.—С. 269 — 279.

8. *Гиниатуллин Р. А., Оранская Т. И., Хазипов Р. Н.*//Нейрофизиология.— 1992.— № 4.— С. 396 — 404.
9. *Гиниатуллин Р. А., Хазипов Р. Н., Оранская Т. И.*//Бюлл. экспер. биол.— 1992.— № 7.— С. 6 — 7.
10. *Caratsch C. G., Eusebi F.*//Neurosci. Letters.— 1990.— Vol. 3.— P. 344—351.
11. *Cohen J. B., Strnad N. P.*//In: Molecular mechanisms of desensitization to signal molecules.— (Ed. Konjin T. M. et al) — Heidelberg: Springer—Verlag.— 1987.— P. 257—273.
12. *Giniatullin R. A., Khazzipov R. N.* et al.//J. Physiology (London).— 1993.— Vol. 466.— P. 105—115.
13. *Giniatullin R. A., Khamitov Kh. S.* et al.//J. Physiology (London).— 1989.— Vol. 412.— P. 113—122.
14. *Katz B., Miledi R.*//Proc. R. Soc. Lond. B.— 1977.— Vol. 196.— P. 59—72.
15. *Magazanik K. G., Snetkov V. A., Giniatullin R. A., Khazipov R. N.*//Neurosci. Letters.— 1990.— Vol. 113.— P. 281—285.
16. *Ochoa E. L. N., Medrano S., de Carlin M. C. L., Dilonardo A. M.*//Cell. Mol. Neurobiol.— 1988.— Vol. 8.— P. 325—331.
17. *Zemkova H., Vyskocil F.*//Neurosci. Letters.— 1989.— Vol. 103.— P. 293—297.

Поступила 17.01.94.

DESENSITIZATION IN CHOLINERGIC SYNAPSE: MECHANISMS AND PHYSIOLOGIC ROLE

R. A. Giniatullin

Summary

The development of desensitization during the rhythmic activity of synapse as a result of the action of mediator nonquantal secretion is described, the data of a capacity to accelerate desensitization in a series of drugs and biologically active compounds are presented. A concept of postsynaptic plasticity of chemical senapse is proposed which provides the basis for short-term and long-term transfers of cholinoreceptors into different kinetic state under the influence of acetycholine by itself resulting in the adaptation of synaptic apparatus to the new conditions and is the basis for purposeful correction of the synaptic transfer.

УДК 612.885

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПОВЕРХНОСТНОЙ МЕМБРАНЫ ФАЗНЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Е. М. Волков

Кафедра общей биологии и медицинской генетики (зав.— проф. Г. И. Полетаев) Казанского медицинского института

Благодаря достижениям молекулярной биологии последних лет произошло конкретизирование первоначальных слишком расплывчатых представлений о природе и роли трофического влияния нервной системы на иннервируемый объект. Итогом этого стало появление термина «нейротрофический контроль», под которым следует понимать способность к регуляции экспрессивности и пенетрантности ряда фенотипических признаков мышечной клетки, определяющих ее наивысшую готовность к выполнению специфической функции [12]. Особое место занимает проблема нейротрофической регуляции свойств возбудимой мембраны скелетных мышц, представляющей собою воспринимающее звено в механизме управления двигательной активностью мышцы. От надежности этого звена в значительной степени зависит функция мышцы как органа, обеспечивающего подвижность.

Перерезка двигательного нерва, нарушающая нейротрофический контроль, приводит к дегенерации нервно-мышечного синапса, прекращению нервно-мышечной передачи и соответственно к выключению двигательной активности. Последствиями являются отсутствие ионных токов, протекающих в поверхностной мембране в момент прохождения потенциала действия, и связанного с этим самого акта мышечного сокращения, прекращения секреции ацетилхолина и поступления к мышце веществ, переносимых аксонным транспортом, а также появление продуктов дегенерации нерва. Изменения функциональных свойств возбудимой мышечной мембраны происходят на фоне указанных последствий перерезки нерва. Можно думать, что отсутствие одного или группы перечисленных факторов влияния нервной системы на мышцу приводит к развитию в ней денервационного синдрома.

Настоящая работа посвящена анализу экспериментальных данных, полученных при изучении механизмов нейротрофического контроля функциональных свойств мембраны скелетных мышечных волокон у взрослых позвоночных животных.

Всю гамму постденервационных изменений функциональных свойств поверхностной мембраны мышечных волокон можно свести к нескольким ключевым изменениям, которые в конечном итоге и определяют совокупность новых свойств денервированной мышечной мембраны, а именно: уменьшается амперогенная активность Na^+, K^+-ионного насоса [6, 11], снижается хлорная проводимость мембраны, при этом калиевая проводимость мембраны становится преобладающей [3], изменяются локализация, фармакологические и функциональные свойства ацетилхолинчувствительных [12] и потенциалчувствительных натриевых ионных каналов [13, 15]. Отсюда можно заключить, что нейротрофический контроль предназначен для регуляции именно указанных свойств мышечной мембраны.

Двигательный нерв, иннервирующий мышцу, является смешанным нервом. Он включает в себя двигательные, симпатические и чувствительные нервные проводники и, следовательно, перерезка нерва не только исключает влияние мотонейронов на мышцу, но и приводит к ее десимпатизации и деафферентации.

Фазные (экстрафузальные) мышечные волокна, являющиеся предметом изучения, не имеют непосредственного контакта с чувствительными и симпатическими нервными волокнами, но чувствительная нервная система через гамма-афферентный путь может влиять на импульсивную активность мотонейронов. Поэтому вклад чувствительной иннервации в нейротрофический контроль свойств мышечной мембраны может быть практически сведен к роли в этом процессе нервной импульсации, что и явилось предметом специальной экспериментальной проверки. Симпатическая нервная система, как показали наши эксперименты, не играет заметной роли в нейротрофическом контроле свойств мышечной мембраны [4]. Продукты дегенерации нерва, появляющиеся после его перерезки, также не являются причиной возникновения денервационоподобных изменений в мышечной мембране [4].

Таким образом, обе функции — управление двигательной активностью и контроль за окончательным уровнем специализации (дифференцировки) свойств мембраны мышечных волокон — принадлежат мотонейронам.

Нарушение проведения нервной импульсации, пре- или постсинаптическая блокада нервно-мышечной передачи возбуждения, депривация собственно двигательной активности мышцы не являются эквивалентом ее денервации и, следовательно, эти факторы не имеют решающего значения в нейротрофическом влиянии на функциональные свойства поверхностной мембраны мышечных волокон [5, 7].

Аппликация колхицина на двигательный нерв вызывает появление денервационоподобных изменений именно тех функциональных свойств мембраны мышечных волокон, которые находятся под нейротрофическим контролем [2]. Данные изменения возникают в условиях сохраненной иннервации мышечных волокон, проведения возбуждения по двигательному нерву, двигательной активности мышцы, квантовой и неквантовой секреции ацетилхолина в мионевральном синапсе [8, 9]. При этом изменения функциональных свойств мембраны мышечных волокон после аппликации колхицина на нерв вызваны именно блокадой аксонного транспорта, а не прямым действием алкалоида на мышцу [1].

Блокада аксонного транспорта не полностью идентична перерезке нерва по своему влиянию на функциональные свойства мышечной мембраны. Существуют некоторые количественные отличия, которые прежде всего касаются электрогенной мембраны мышечных волокон. Поэтому можно думать, что нервная импульсация и синаптический ацетилхолин также вносят свой вклад в нейротрофический контроль свойств мышечной мембраны. По-видимому, наличие нервной импульсации и секреции синаптического ацетилхолина, что присуще нормально функционирующему нервно-мышечному синапсу, можно рассматривать как важные сопутствующие факторы. Это связано с тем, что они составляют обязательное условие для выделения из двигательных нервных окончаний специфических нейротрофических веществ. Отсюда не следует противопоставлять и разделять обе функции мотонейронов: управление двигательной активностью мышечных волокон (импульсный механизм) и контроль за уровнем специализации свойств мышечной мембраны (неимпульсные механизмы), поскольку оба эти процесса осуществляются одновре-

менно и оказывают друг на друга взаимное влияние как на уровне пресинаптического звена (аппарат по нейросекреции), так и на постсинаптическом уровне (универсальные вторичные внутриклеточные посредники).

Нейротрофический контроль хемочувствительной мембраны мышечных волокон осуществляется через регуляцию экспрессии генома мышечного волокна на стадии транскрипции синтеза белка [12]. При этом влияние на геном носит кальцийзависимый характер и в заметной мере связано с системой циклических нуклеотидов и прежде всего с цГМФ. Источником необходимого Ca^{2+} может являться саркоплазматический ретикулум при прохождении потенциала действия [10].

Нейротрофический контроль электрогенной мембраны имеет некоторые особенности по сравнению с регуляцией хемочувствительной мембраны. Прежде всего наряду с большей кальцийзависимостью этого процесса отсутствует прямая связь с регуляцией работы белоксинтезирующего аппарата клетки на стадиях транскрипции и трансляции. В то же время существенную роль, по-видимому, играет регуляция посттрансляционной модификации белков через кальмодулинзависимый механизм. Высказанное мнение справедливо как для мышц млекопитающих, так и амфибий. Необходимо только отметить бóльшую кальцийзависимость нервной регуляции свойств мембраны мышечных волокон у млекопитающих по сравнению с таковой у амфибий.

На основании результатов исследований мы выдвигаем концепцию, согласно которой приоритет в поддержании дифференцированного состояния, свойственного для мембраны иннервированной мышцы, принадлежит двигательной иннервации. В осуществлении нейротрофического контроля ведущее звено составляют **трофические химические факторы.** Термин «химические трофические факторы» подразумевает природу агентов, передающих с нерва на мышцу нейротрофический сигнал: это синтезируемые в перикарионе мотонейронов видонеспецифические водорастворимые пептиды, переносимые к мышце преимущественно быстрым компонентом аксонного транспорта и обеспечивающие специфический характер дифференцирующего влияния нервной системы на мышечные волокна. Проведенные нами эксперименты позволяют думать, что на роль подобных пептидов могут претендовать вещества, обладающие опиатным эффектом [14]. Так, установлено, что гексапептид даларгин, сходный с начальным фрагментом бета-эндорфина, включающим четыре аминокислоты, обеспечивающие опиатные эффекты, способен предотвращать появление внесинаптических рецепторов к ацетилхолину в мышечных волокнах крысы в опытах in vitro. Однако этот препарат оказался неэффективным в отношении другого классического постденервационного феномена — появления устойчивых к тетродотоксину потенциалов действия [14]. Имеющиеся данные дают основание для гипотезы о существовании семейства трофических факторов, регулирующих различные функциональные свойства возбудимой мышечной мембраны, предположительно на уровне перепрограммирования экспрессии неаллельных генов, несущих информацию о составляющих субъединицах молекул каналообразующих белков и белков-переносчиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Валитов И. С., Волков Е. М. и др.*// Бюлл. экспер. биол.—1981.— № 6.—С. 670—672.
2. *Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И.*//Нейрофизиология.— 1980.—№ 5.— С. 550—557.
3. *Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И.*//Цитология.— 1981.—№ 7.—С. 803—810.
4. *Волков Е. М., Полетаев Г. И.*//Физиол. журн. СССР.— 1982.— № 10.— С. 1362—1366.
5. *Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И.*//Нейрофизиология.— 1983.—№ 6.— С. 619—623.
6. *Волков Е. М.*//Физиол. журн. СССР.— 1983.—№ 9.—С. 1170—1175.
7. *Волков Е. М.*//Бюлл. экспер. биол.— 1983.— № 12.—С. 19—21.
8. *Волков Е. М., Полетаев Г. И.*//Нейрофизиология.—1985.—№ 2.— С. 204—211.
9. *Волков Е. М., Фросин В. Н., Полетаев Г. И.*//Нейрофизиология.—1985.— № 3.— С. 358—365.
10. *Волков Е. М., Кудрявцева Н. В., Наследов Г. А., Полетаев Г. И.*//Физиол. журн. СССР.— 1985.— № 6.— С. 774—749.
11. *Волков Е. М., Полетаев Г. И., Хамитов Х. С., Уразаев А. Х.*//Успехи соврем. биол.— 1987.— № 6.—С. 412.—425.
12. *Волков Е. М.*//Успехи соврем. биол.— 1989.—№ 4.—С. 80—94.
13. *Волков Е. М.*//Успехи соврем. биол.— 1990.— № 3.—С. 339—351.
14. *Чикин А. В., Уразаев А. Х., Волков Е. М. и др.*//Докл. АН СССР.—1987.—№ 5.— С. 1264—1266.

15. *Nasledov G. A., Volkov E. M., Poletaev G. I.*//Experientia.— 1982.— Vol. 38.— P. 576—577.

Поступила 20.01.94.

NEUROTROPHIC CONTROL OF FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE SUPERFICIAL MEMBRANE OF PHASE MUSCULAR FIBERS

E. M. Volkov

Summary

The involvement of neurogenic regulator peptides, motoneurons synthesized in perikaryon and transfered to the muscle by axonal transport (chemical trophic factors) as well as processes combined by the term «nervous impulsation» in neurotrophic control of functional properties of the membrane of muscular fibers is shown.

УДК 616—009.5

КЛИНИКО-МИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Э. И. Богданов

Кафедра неврологии, лечебной физкультуры, врачебного контроля и рефлексотерапии (зав.— проф. Э. И. Богданов) Казанского медицинского института

Изменения двигательных функций при поражениях центральных и периферических моторных нейронов в известной мере определяются вторичными мышечными нарушениями. Клинико-инструментальный анализ форм мышечных нарушений в зависимости от особенностей патологических изменений нервной регуляции скелетных мышц — важное направление в клинической патофизиологии заболеваний нервной системы, разработка которого, как показали наши исследования, позволила определить ряд новых важных диагностических критериев. Использование оригинальной установки для исследования вызванных изометрических механомиограмм мышц голени человека, электромиографии указанных мышц с помощью концентрических игольчатых электродов, а также метода клинико-экспериментальных сопоставлений позволили получить следующие основные результаты.

1. Различные формы экспериментальной патологии периферического нейромоторного аппарата мышей (отличающиеся особенностями нарушений нейротрофических влияний на скелетные мышцы) при аналогичной направленности изменений в гистохимическом типовом составе мышц характеризуются специфичными для каждого вида патологии сдвигами, происходящими на разных уровнях регуляции мышечного сокращения, изменениями сократительных свойств:

— снижение тетанического индекса при неизменности «временных» параметров механомиограммы характерно для нарушения неимпульсных (реализуемых аксотоком) нейротрофических влияний на контрактильный аппарат мышц;

— возрастание времени сокращения характерно для хронического нарушения импульсных и неимпульсных нейротрофических влияний на мышцу, обусловленных периодической локальной компрессионной нейропатией;

— уменьшение «силовых» и увеличение «временных» параметров изометрического сокращения характерно для нарушения нейротрофического влияния на мышцу, обусловленного наследственно-детерминированной невральной амиотрофией.

2. Начальные стадии компенсаторной и «собственной» реиннервации мышц характеризуются различием электромиографических характеристик двигательных единиц и сходством изменений сократительных свойств, которое обусловлено предшествующими денервационными изменениями в активирующем и контрактильном аппаратах мышц. На последующих этапах при этих формах реиннервации выявляются различия в изменениях сократительных свойств, которые отражают специфику изменений нейротрофических влияний на мышцу.

3. Вертеброгенные поражения пояснично-крестцовых корешков у больных вызывают нарушения нейротрофического контроля сократительных свойств мышц голени и реорганизацию их двигательных единиц, идентифицируемую электромиографически при анализе потенциалов двигательных единиц, но не изменяющую количественные характеристики интерференци-

онной электромиограммы. Характер и выраженность изменений сократительных свойств определяется давностью радикулопатий и вариантом их сочетаний при бирадикулярном поражении.

4. При вертеброгенных люмбоишиалгиях, характеризующихся отсутствием клинических признаков поражения корешков, в мышцах голени у больных выявляются сходные с «радикулопатическими» изменения механомио- и электромиографических характеристик. Формирование миалгических зон и локальных мышечных гипертонусов в мышцах голени при люмбоишиалгии происходит в условиях частичной компенсации нарушений сократительных свойств этих мышц. Лечебный эффект постизометрической релаксации реализуется посредством функциональных изменений в мышце, отличающихся от таковых при посттетанической потенциации, и сопровождается увеличением выраженности сдвигов сократительных свойств, характерных для денервационно-реиннервационных изменений в мышце.

5. Различным изменениям сократительных свойств мышц у больных при вертеброгенных радикулопатиях и при полинейропатиях различного генеза, сопровождающихся частичной денервацией мышц и нарушением их нейтрофического контроля, сопутствуют соответствующие стадии реорганизации двигательных единиц, отражающие течение денервационно-реиннервационного процесса. На начальных стадиях «активной», «превентивной» перестройки двигательных единиц прослеживается тенденция к увеличению силы, скорости и к уменьшению посттетанической потенциации, а на последующих конечных — тенденции к уменьшению силы, скорости и к увеличению времени одиночного сокращения.

6. У больных с постинсультным гемипарезом в передней большеберцовой мышце пораженной стороны происходит перестройка структуры двигательных единиц. Электромиографически это проявляется сдвигами гистограмм распределения потенциалов двигательных единиц по длительности и амплитуде, увеличением количества полифазных потенциалов. Направленность этого процесса коррелирует с клинической выраженностью двигательных нарушений, а причиной его развития являются нарушения факторов нейротрофических влияний мотонейронов на мышцу, возникающие в условиях нарушения супраспинального контроля мотонейронов.

7. В быстрой передней большеберцовой и медленной камбаловидной мышцах у больных с постинсультными двигательными нарушениями отмечаются различные изменения сократительных свойств, характер которых в быстрой мышце зависит от давности заболевания, выраженности клинических проявлений и отражает изменения нейротрофических, главным образом импульсных нейрональных влияний на мышцу:

— в течение первого года после развития гемиплегии в передней большеберцовой мышце увеличиваются «временные» характеристики и тетанический индекс при уменьшении силы тетанического сокращения мышцы. На последующих сроках, наряду с некоторыми снижениями клинической выраженности спастичности, указанные сдвиги механомиографических параметров сглаживаются;

— при гемипарезах изменения сократительных свойств в передней большеберцовой мышце менее выражены и характеризуются увеличением времени посттетанического расслабления на различных сроках, а в последующем — нормализацией показателей;

— в камбаловидной мышце изменения сократительных свойств количественно схожи на различных сроках после развития заболевания при различной выраженности двигательных нарушений и характеризуются увеличением силы одиночного сокращения, тетанического индекса и времени посттетанической релаксации.

8. Электромиографические, морфогистохимические и механомиографические параметры имеют самостоятельное значение, но взаимодополняют друг друга в диагностике нейрогенных мышечных синдромов. Электромиографический анализ потенциалов двигательных единиц характеризует динамику быстро текущего процесса реорганизации двигательных единиц, механомиография — изменения нейротрофических влияний на мышечные волокна, приводящих к специфическим по времени наступления и характеру трансформации сократительных свойств мышц.

Механомиография, таким образом, открывает новые возможности функциональной диагностики состояния нервно-мышечного аппарата и имеет перспективы в разработке методов диагностики, прогнозирования, оценки течения и эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий при нейрогенных поражениях мышц.

Поступила 15.01.94.

CLINICOMYOGRAPHIC CHARACTERISTIC OF THE PATHOLOGY OF NEUROTROPHIC REGULATION OF SKELETAL MUSCLES

E. I. Bogdanov

Summary

The clinical, electromyographic and mechanomyographic examinations of patients with diseases of central and peripheric nervous systems and the experimental myographic and morphohistochemical investigations of various models of impulsive and unimpulsive neurotrophic effect disorders on mice' muscles are performed. Based on the clinicoexperimental comparisons the conclusions are drawn regarding the importance of mechanomyography in the diagnosis of neuromuscular system state, in the development of estimation methods of the course and efficacy of therapeutic and rehabilitation measures in neurogenetic lesions of muscles.

УДК 616.151.511—02+616.151.511—092

ТРОМБОПЛАСТИНЕМИЯ — ИНИЦИАТОР НЕПРЕРЫВНОЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ И СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

И. А. Андрушко

Кафедра биохимии (зав.— акад. АНТ, проф. Д. М. Зубаиров), ЦНИЛ (и. о. зав.— ведущий научн. сотр. И. А. Андрушко) Казанского медицинского института

В большинстве случаев важнейшим пусковым механизмом процесса гемокоагуляции служит появление тканевого тромбопластина, при увеличении интенсивности которого развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (синдром ДВС). Только путем своевременного обнаружения и количественного определения тканевого тромбопластина в сосудистом русле можно выявить начальный этап синдрома ДВС.

Целью настоящего исследования была оценка роли эндогенного тканевого тромбопластина в инициировании физиологического непрерывного свертывания крови, возникновении гиперкоагулемии и синдрома ДВС.

Экспериментальная часть работы выполнена на 300 кроликах обоего пола породы шиншилла массой тела до 4 кг, 39 беспородных собаках обоего пола массой тела до 15 кг, 98 белых крысах обоего пола массой тела до 200 г.

Обследовано 259 человек, из них у 74 был острый инфаркт миокарда, у 47 — острая черепно-мозговая травма, у 71 беременной (38—40 нед) — гестоз различной степени; кроме того, в группу обследованных вошли 11 беременных без патологических проявлений и 56 здоровых доноров.

В ходе предварительных исследований с использованием ряда известных моделей гиперкоагулемии разработан способ выявления тромбопластинемии. В основу метода положены современные представления о тромбопластине как фрагменте цитоплазматических мембран и данные цитологии, согласно которым существуют ферменты, сцепленные с мембранами,— щелочная фосфатаза и 5′-нуклеотидаза. При фрагментации цитоплазматических мембран и поступления их «обрывков» в кровоток указанные ферменты могут быть индикатором или маркером этого процесса.

Поиск маркерного энзима был произведен в 12 сериях экспериментов на 162 кроликах. Исследования, проведенные на двух известных экспериментальных моделях гиперкоагулемии (острое кровопускание и гиперадреналинемия), показали, что гиперкоагулемические сдвиги, характерные как для острой кровопотери, так и для гиперадреналинемии, сопровождались достоверным повышением активности

изучаемых энзимов. Отмечалась тесная корреляция между приростом активности ферментов и гиперкоагулемической реакцией.

В процессе дальнейших исследований мы попытались выявить происхождение гемокоагуляционного материала, поступающего в кровоток. Источником тромбопластического материала при гиперкоагулемии вызванной адреналином, судя по высокой скорости ее развития, может быть сосудистый эндотелий, содержащий высокоактивный тромбопластин [1] или тромбоциты, которые выделяют при агрегации, индуцированной адреналином, фактор 3 [7]. Изучали влияние ингибиторов реакции освобождения (гепарин, ацетилсалициловая кислота, блокаторы α и β-адренергических рецепторов) на корреляцию между гиперкоагулемией и активностью ферментов щелочной фосфатазы и 5′-нуклеотидазы при внутривенном введении адреналина.

Все использованные ингибиторы эффективно тормозили увеличение активности щелочной фосфатазы под действием адреналина, однако гиперкоагулемическая реакция сохранялась. Это указывало на то, что тромбоцитам не принадлежит основная роль в возникновении повышенной свертываемости крови при увеличении концентрации в крови катехоламинов.

Для выявления источника 5′-нуклеотидазной активности изучали распределение 5′-нуклеотидазы в мембранных структурах интимы аорты кроликов методом дифференциального центрифугирования. Факт повреждения артерий адреналином, установленный еще вначале нашего столетия [8], в последние годы был подтвержден результатами электронномикроскопических исследований. Так, В. В. Долгов [3, 4] выявил повреждающее действие адреналина на эндотелиальный покров артерий, при этом применение α-адреноблокаторов оказывало защитный эффект. В цельном гомогенате интимы аорты кроликов нами обнаружена высокая активность 5′-нуклеотидазы (268±35 нкат на 1 мг белка); 93% активности 5′-нуклеотидазы интимы аорты сосредоточено в мембранах микросомальной фракции и только 7% активности проходило через ультрафильтр.

Таким образом, правомерно следующее заключение: 1) механизм гиперкоагулемии не ограничивается лишь реакцией освобождения активных веществ из тромбоцитов, а в процессе активации гемостаза важная роль принадлежит и тканевым факторам сосудистой стенки, поступающим в кровоток при повреждении; 2) гиперкоагулемическая реакция, вызванная введением адреналина, сопровождается поступлением в кровоток цитоплазматических мембран с фиксированными на них маркерными энзимами, щелочной фосфатазой и 5′-нуклеотидазой; 3) 5′-нуклеотидаза является более ярким показателем поступления в сосудистое русло мембранного материала, обладающего гемокоагуляционной активностью.

Решение всех последующих задач при разнообразных экспериментальных и клинических состояниях, характеризующихся, как это установлено многочисленными исследованиями, развитием синдрома ДВС, стало возможным при использовании разработанного способа.

Для суждения о физиологическом механизме элиминации тканевого тромбопластина из сосудистого русла проведены эксперименты на 40 кроликах. С этой целью изучали продолжительность циркуляции тканевого тромбопластина и возможности его проникновения из кровотока в лимфу кроликов, которым внутривенно вводили препарат микросомальной фракции интимы аорты. Введенный препарат быстро, в пределах 10 минут после инъекции, элиминировался из кровотока. Судя по литературным данным [2, 5], задержка клеточных мембран происходит главным образом в капиллярах легких, печени, почек и других органов. Полученные данные позволили заключить, что при повреждении клеток имеется возможность диссеминирования тромбопластина в организме. Интенсивность протекания гемостатического процесса в сосудистом русле органов, вероятно, определяется тромбопластической активностью поврежденных тканей.

Выраженность внутрисосудистой активации свертывания крови оценивали по активности 5′-нуклеотидазы на экспериментальных моделях тромбопластинемии. Резкое повышение активности 5′-нуклеотидазы в плазме крови на высоте экзогенной гиперхолестеринемии у 67 кроликов явилось

прямым подтверждением изменения свойств наружных клеточных мембран. При гиперхолестеринемии циркуляция осколков клеточных мембран представляет тромбогенную опасность ввиду инициирования внутрисосудистого свертывания крови.

Тромбопластинемия, обнаруженная при размозжении скелетных мышц, опосредована высвобождением в кровоток большого количества тромбопластических субстанций из дегенеративно измененных мышечных клеток в условиях обширных травм и должна рассматриваться как фактор риска тромбозов.

Изменения гемокоагуляции при остром инфаркте миокарда протекают по типу гиперкоагулемии вплоть до развития синдрома ДВС. Нами в динамике изучалось изменение активности 5′-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы в зависимости от сроков заболевания, а также от глубины и обширности поражения сердечной мышцы. Полученные данные свидетельствовали о наличии значительной тромбопластинемии у больных с острым инфарктом миокарда судя по увеличению активности энзимов. Сроки резкого увеличения активности 5′-нуклеотидазы и появление в крови растворимых комплексов фибрин-мономера были близки к срокам формирования некроза миокарда. Пусковым механизмом гиперкоагулемии при инфаркте миокарда можно считать поступление в кровоток тромбопластических субстанций из некротизированной мышцы сердца. Обширность поражения миокарда, обусловливающая более интенсивное и длительное поступление в кровоток тромбопластина, приводила к стойкому увеличению активности 5′-нуклеотидазы и образованию большого количества растворимых комплексов фибрин-мономера.

Зависимость повышения маркерных энзимов от сопутствующего атеросклероза изучали у больных с острым инфарктом миокарда. Обнаруженное увеличение холестерина ЛПНП и уменьшение уровня холестерина ЛПВП свидетельствовали о накоплении холестерина в мембранах клеток эндотелия сосудов [6]. Перенасыщение клеток холестерином, как показали экспериментальные данные, приводит к повреждению эндотелиального покрова и слущиванию фрагментов клеточных мембран. Логическим продолжением предыдущих исследований стала оценка изменений исследуемых ферментов при экспериментальном инфаркте миокарда. Причиной длительной гиперферментемии является распад кардиомиоцитов, выявленный уже через один час после перевязки коронарного сосуда при гистологическом исследовании.

К числу патологических состояний, сопровождающихся активацией системы гемокоагуляции и возникновением синдрома ДВС, относятся черепно-мозговые травмы и гестозы беременных. Выраженность прироста активности 5′-нуклеотидазы и его длительность прямо коррелировали как с тяжестью, так и с интенсивностью внутрисосудистой активации свертывания крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андрушко И. А.* Гемокоагуляционные свойства сосудистой стенки при экспериментальных нарушениях гемостаза: Дисс. ...канд. мед. наук.— Казань, 1968.
2. *Бышевский А. Ш., Терсенев О. А., Мухачева И. А. и др.* Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике.—М., 1987.
3. *Долгов В. В.* Поражения сосудистой стенки и гемостаз.— М., 1983.
4. *Долгов В. В.*//Арх. патол.— 1984.— № 10.— С. 31 — 36.
5. *Зубаиров Д. М., Попова Л. Г., Эвранова Г. Б.*//Гематол. и трансфузиол.— 1988.—№ 3.— С. 39 — 41.
6. *Нагорнев Ю. Б.* Поражения сосудистой стенки и гемостаз.— М., 1983.
7. *Сторожев А. Л.*//Цитология.— 1975. — № 2.— С. 212 — 214.
8. *Широкогоров И. И.* Адреналовый склероз артерий: Дисс ....Юрьев, 1907.

Поступила 25.02.94.

THROMBOPLASTINEMIA — AN INITIATOR OF CONTINUOUS HEMOCOAGULATION IN ORGANISM AND DISSEMINATED INTERAVASCULAR COAGULATION SYNDROME

I. A. Andrushko

Summary

The concept of thromboplastinemia as an initial factor of phisiologic and pathologic intravascular activation of hemostasis system is fully validated. It is stated that tissue thromboplastin comprises «the fragments» of cell membranes where 5′-nucleotidase is the marker enzyme. The increase of this enzyme activity is indirect evidence of the presence of tissue thromboplastin in vascular bed, that is bears witness to thromboplastinemia. Experimentally and in clinic the direct correlation is established between the activity increase of 5′-nucleotidase and the extent of hypercoagulemia, proving the presence of relationship between thromboplastinemia and intravascular blood coagulation.

УДК 612.115:577.157.2

ТЕОРИИ ИНИЦИИРОВАНИЯ ВНЕШНЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Р. Ф. Байкеев

Кафедра биохимии (зав.—акад. АН РТ, проф. Д. М. Зубаиров) Казанского медицинского института

Общепринято, что инициирование внешнего пути через фактор VII для соматических клеток возможно в результате травматического воздействия на ткань. К настоящему времени выдвинуты три гипотезы, объясняющие инициацию свертывания крови по внешнему пути. Первая гипотеза предполагает инициацию свертывания крови при обнажении торцовых граней мембран разрушенных клеток. Согласно второй гипотезе, в основе специфического взаимодействия тканевого тромбопластина с факторами, участвующими во внешнем пути свертывания крови, лежит асимметричное размещение не только фосфолипидов, но и интегрального апопротеида III в клеточной мембране. Центр связывания факторов VII, V и X находится на цитоплазматической поверхности цитомембраны. Это обеспечивает как сохранение жидкого состояния крови в циркуляции, так и начало гемостатического процесса при повреждении наружной клеточной мембраны.

Третья гипотеза основывается на данных, что фосфатидилсерины и фосфатидилэтаноламины сосредоточены на цитоплазматической поверхности липидного бислоя клеточной мембраны, а апопротеид III выступает на внешнюю поверхность клеточной мембраны. При таком расположении компонентов тромбопластина на разных сторонах интактной мембраны фактор III может пребывать до разрушения клетки в латентной форме.

Что касается первой гипотезы, то полученные нами результаты методом ^{1}H и ^{31}P-ЯМР свидетельствуют о том, что в тканевом тромбопластине, как и в водной липидной дисперсии, торцовых граней как таковых нет, так как углеводородная область жирнокислотных радикалов фосфолипопротеиновых комплексов тканевого тромбопластина не контактирует с водным раствором.

Как следует из двух других гипотез, появление тромбопластической активности в мембране связывают с механическим повреждением.

Активация внешнего пути свертывания является частным случаем взаимодействия по типу лиганд-рецептор, так как наши исследования ^{1}H, ^{19}F, ^{23}Na, ^{31}P-ЯМР и ЭПР не выявили корреляцию между фазовым состоянием, коэффициентом самодиффузии липидов и гемокоагуляционной активностью тромбопластина.

Топология центров связывания и активации фактора VII в структуре плазматической мембраны клетки длительное время была предметом экспериментальных исследований. Установлено, что эти центры локализованы преимущественно на наружной поверхности клеток. Обнаружены единичные клетки, в которых они расположены исключительно на внутренней поверхности плазматической мембраны. Степень экспонирования апопротеид III-содержащих центров на наружную поверхность плазматической мембраны в нативных неповрежденных клетках колеблется от 100% до 0%. Соответственно степень увеличения тромбопластической активности клеток при их механическом разрушении варьирует от 0 до 62 раз.

Само по себе механическое повреждение тканей не обязательно приводит к изменению биологической активности комплекса апопротеид III—фосфолипиды плазматических мембран клеток. Деструкция мембран не всегда является инициирующим моментом активации фактора VII. Более того, именно целостность плазматической мембраны клетки определяет величину k_{cat}. Так, значения k_{cat} уменьшаются в ряду цельная клетка — апопротеид III-содержащие фосфолипидные везикулы — неочищенный тканевой фактор и составляют соответственно 14—14,1 $с^{-1}$, 5—6 $с^{-1}$ и 1,1 $с^{-1}$.

Согласно третьей гипотезе, решающим моментом в обретении клеточной поверхностью способности связывать и

активизировать витамин К-зависимые факторы является индуцированная ионами Ca^{+2} транслокация (переход «флип-флоп») фосфатидилсеринов и фосфатидилэтаноламинов из внутреннего во внешний монослой клеточной мембраны. Этот переход, по мнению авторов, вызывает дальнейшую Ca^{2+}-опосредованную перестройку мембраны, появление в ней обращенной цилиндрической и мицеллярной мезофаз и утрату исключительно бислойной структуры.

По нашему мнению, переходы типа «флип-флоп» имеют значение при активации только внутреннего пути свертывания. В пользу этого свидетельствуют данные и других исследователей.

1. Трансбислойное движение липидов происходит с частотой 2,7—3,8 мин$^{-1}$, латеральное перемещение липидной молекулы — за 100—200 нс, температурная фазовая перестройка липида — за 1—10 нс, тогда как время свертывания по внешнему пути составляет всего несколько секунд.

2. Одним из механизмов, ускоряющих трансбислойный переход, считали образование обращенных мицелл или иных небислойных мезофаз в местах формирования везикул из плазматических мембран клеток. Однако последние исследования показали, что везикуляция не влияет на скорость подобных переходов в клетке.

3. Посттрансляционная модификация апопротеида III в виде гликозилирования необходима для транспортировки, экспонирования на наружную поверхность и везикуляции плазматической мембраны апопротеид III-содержащих клеток. При везикуляции плазматических мембран имеют место образование инвертированных мицелл и увеличение удельной тромбопластической активности на единицу белка в составе мембран. Однако временной интервал между экспонированием апопротеида III на поверхность цельных клеток, сформировавшихся из них везикул и проявлением этими структурами максимальной трамбопластической активности превышает 2 часа.

4. Активация протромбина фактором Ха в присутствии фактора Va возможна на поверхности фосфолипидной матрицы, имеющей суммарный положительный заряд. Критическим является содержание фосфатидилсерина, которое должно быть не менее 3 моль %. В наружном монослое природных плазматических мембран находится 6% от общего количества ФС, однако этот показатель может превышать и 50%.

5. Возрастание концентрации в цитоплазме Ca^{2+} увеличивает частоту транслокации липидов, и этот процесс коррелирует с активацией тромбоцитов.

Обобщая полученные результаты и данные по изучению взаимодействия фактора VII с апопротеид III-содержащими модельными мембранами и культурой клеток, мы можем сделать следующее заключение. Инициирующим моментом тромбопластической реакции является контакт фактора VII в присутствии Ca^{2+} с поверхностью апопротеид III-содержащей мембраны. Если это сопровождается повреждением ткани, то увеличивается число контактирующих с плазмой крови центров связывания и активации фактора VII. Фосфолипиды при этом реорганизуются из биламеллярной в мицеллярную, гексагональную (H_{11}) или в какую-то иную лиотропную мезофазу, и возрастает подвижность жирнокислотных радикалов липидов. Удельную тромбопластическую активность мембраны, помимо числа центров связывания фактора VII, определяет специфичность ориентации фосфолипидов вокруг апопротеида III. Это зависит как от динамического конформационного состояния апопротеида III, так и от состава спектра пограничных фосфолипидов.

Возрастание подвижности пограничных липидов коррелирует с увеличением тромбопластической активности мембран. Клеточные мембраны не следует рассматривать как чисто механическую матрицу с определенной мозаикой зарядов, на поверхности которой идет свертывание крови, так как нормальные и опухолевые клетки обнаруживают способность к регуляции свертывания крови. Это происходит не только за счет физической перестройки плазматической мембраны в результате изменения фазового состояния, диффузии, «флип-флопа» липидов и белков, но и за счет синтеза de novo белковых факторов, экспрессируемых на поверхность клетки и активно воздействующих на реакции свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Поступила 17.01.94.

THEORY OF THE INITIATION OF EXTERNAL COAGULANT BLOOD SYSTEM

R. F. Baikeev

Summary

The correlation of our results and well-known experimental data with theoretical conceptions of molecular mechanisms of the initiation of external coagulant blood system is perfomed.

УДК 612.112.31+612.115+612.112.3

ФИБРОНЕКТИН, ГЕМОСТАЗ И ФАГОЦИТОЗ

Р. И. Литвинов

Кафедра биохимии (зав.— акад. АНТ, проф. Д. М. Зубаиров) Казанского медицинского института

Известно, что важнейшая роль в поддержании гомеостаза и неспецифической защите организма принадлежит совокупности клеток и гуморальных агентов, осуществляющих процессы гемостаза и фагоцитоза. Каждый из этих механизмов в отдельности изучен весьма подробно, однако сравнительно мало известно об их взаимодействии между собой, от которого может существенно зависеть интегральная реакция организма на повреждение. Одним из материальных связующих звеньев между фагоцитами и компонентами системы гемостаза может служить белок фибронектин, доказательством этого являются приводимые ниже данные.

Фибронектин (ФН) представляет собой гетерогенную популяцию молекул, незначительно отличающихся по структуре, но выполняющих разные функции в зависимости от места синтеза и локализации. Одна из форм этого белка присутствует в крови в концентрации около 0,3 г/л и известна под названием плазменного ФН. Его отличительной чертой является способность к множественным взаимодействиям с разнообразными макромолекулами, в том числе с такими, которые прямо или косвенно причастны к гемостатическим процессам.

Первыми тромбогенными веществами, для которых было показано высокое средство к ФН, оказались фибриноген и фибрин-мономер [16, 18]. Однако особенность подобных исследований состоит в том, что связывание ФН с фибриногеном и фибрин-мономером демонстрируется либо в осадке, что не исключает возможности неспецифического соосаждения белков, либо в гетерофазной системе, далекой от физиологических условий. Из полученных нами данных следует, что взаимодействие ФН с предшественниками фибрина существует и в растворе. Модельные опыты прямо указывают на включение плазменного ФН в состав растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) в процессе активации системы свертывания крови. Важно подчеркнуть, что комплексообразование ФН происходит как при ингибировании фактора XIIIa, так и с его участием. Иными словами, ковалентной сшивке ФН предшествует его нековалентное присоединение к растворимым предшественникам фибрина (неопубликованные данные).

В чистой системе, содержащей фибриноген, ФН и фактор XIIIa, происходило образование сополимера ФН и фибриногена, названного гетеронектином [15]. При концентрации ФН, которая соответствует его нормальному содержанию в плазме, фибриноген образовывал олигомеры различной длины, вплоть до гептамера, прежде чем присоединялась молекула ФН. Растворимые ковалентно сшитые комплексы ФН с фибриногеном обнаружены также в плазме крови пациентов с лейкозом; при этом фракция ФН, выявляемая методом перекрестного иммуноэлектрофореза в составе растворимых комплексов с фибрин(оген)ом, была названа фибронектином С [11].

Совокупность приведенных данных убедительно подтверждает, что плазменный ФН способен взаимодействовать с фибриногеном и, особенно, с промежуточными продуктами его превращения в фибрин. Возникает естественный вопрос о том, каково физиологическое значение этого взаимодействия.

Первая гипотеза связана с предположением о воздействии ФН на скорость и полноту образования фибринового сгустка. Известно, что много-

ступенчатый процесс превращения фибриногена в фибрин чувствителен ко многим веществам, воздействие которых приводит к ускорению или замедлению полимеризации. Предположение об антиполимеризационном эффекте ФН обосновано в двух известных нам работах. В одной из них [10] описана способность ФН соединяться с мономерами и/или олигомерами фибрина в растворе и таким образом предупреждать их осаждение. В другой [13] обнаружено прямое ингибирующее действие ФН на превращение фибриногена в фибрин как в плазме, так и в чистой системе. Однако другие исследователи не подтвердили этих результатов. Так, было убедительно показано, что ФН не влияет ни на скорость высвобождения фибринопептидов, ни на время свертывания фибриногена тромбином. Оспорено также представление о том, что ФН способен эффективно удерживать растворимые формы фибрина от полимеризации [12, 14], и показано, что его вовлечение в процесс фибринообразования происходит лишь на самых поздних этапах, когда гель уже начал формироваться. В полном соответствии с этими выводами нами также было показано, что в отсутствие фактора XIIIa ФН включается в процесс превращения фибриногена в фибрин только на стадии агрегации протофибрилл и/или формирования геля фибрина, причем предотвратить или замедлить эти процессы ФН не способен [5]. Ингибирующий эффект ФН на свертывание фибриногена тромбином также не подтвердился. Таким образом, гипотеза об антиполимеризационном эффекте ФН не имеет достаточных оснований, хотя убедительно объяснить противоречивость результатов по этому вопросу не представляется возможным.

В полном соответствии с модельными экспериментами in vitro по взаимодействию плазменного ФН с производными фибриногена установлено, что изменения уровня плазменного ФН в раннем периоде экспериментальной ожоговой или черепно-мозговой травмы тесно коррелируют с биохимическими проявлениями синдрома ДВС. Гипофибронектинемия по своей величине и срокам развития совпадает прежде всего с потреблением коагулируемого фибриногена и активацией фибринолиза; эти же показатели обнаруживают наибольшую степень взаимосвязи с уровнем плазменного ФН при разрешении синдрома ДВС. Отсюда следует, что плазменный ФН специфически вовлекается в процесс внутрисосудистого фибринообразования, вероятнее всего, в качестве составной части РКФМ и фибрина [4, 7].

Анализ литературных и собственных данных наводит на мысль о том, что наиболее вероятным физиологическим следствием комплексообразования ФН с растворимыми олигомерами фибрина может быть их ускоренная элиминация из системного кровотока посредством фагоцитов, циркулирующих в крови или контактирующих с кровью. Другими словами, логично предположить, что ФН может распространять свои опсонические свойства и на тромбогенные частицы, к числу которых относятся комплексы фибрин-мономера. Фактическими основаниями для этого предположения являются, во-первых, функциональная взаимосвязь между уровнем плазменного ФН, показателями гемостаза и морфофункциональным состоянием клеток РЭС и, во-вторых, способность ФН и его фрагментов специфически сорбироваться фагоцитами и таким образом обеспечивать элиминацию тромбогенных частиц из кровотока.

Морфофункциональное состояние клеток Купфера, поглотительная способность РЭС, состояние системы гемостаза и уровень плазменного ФН изучались нами в динамике ожогового шока, при котором эти показатели подвержены наиболее отчетливым изменениям. Установлено, что экспериментальная термическая травма у подавляющего большинства животных вызывает закономерные изменения уровня ФН в крови, которые заключаются в резком снижении концентрации и биологической активности ФН в торпидной фазе шока и выраженной реактивной гиперфибронектинемии у выживающих животных при выходе из шокового состояния, что само по себе косвенно указывает на патогенетическую значимость плазменного ФН в остром периоде ожоговой болезни [1]. При этом изменения уровня плазменного ФН по времени и степени выраженности в целом коррелируют с признаками нарушения системы гемостаза, с одной стороны, и повреждением и угнетением РЭС — с другой. Гипофибронектинемия сочетается с

проявлениями острого синдрома ДВС в фазе коагулопатии потребления, ультраструктурными признаками повреждения звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера) и угнетением интегральной поглотительной способности РЭС. Гиперфибронектинемия, напротив, совпадает с биохимическими и морфологическими признаками нормализации системы гемостаза и морфофункционального состояния мононуклеарных фагоцитов. Описанные изменения, как нам кажется, отражают существование функциональной взаимосвязи, опосредуемой плазменным ФН, между системой гемостаза и РЭС, которая проявляется в условиях патологии, сопровождающейся чрезмерной внутрисосудистой активацией системы гемостаза [6, 7].

Если плазменный ФН действительно выполняет роль опсонина в реакциях фагоцитоза тромбогенных частиц, какими являются растворимые предшественники фибрина, то на поверхности клеток РЭС должны существовать специфические рецепторы для ФН. Поскольку наличие таких рецепторов было показано для моноцитов, есть все основания предполагать, что и другие мононуклеарные фагоциты содержат на своей поверхности аналогичные структуры, способные «узнавать» объекты фагоцитоза, опсонизированные плазменным ФН. Данная гипотеза была доказана в экспериментах по прямому взаимодействию частиц, покрытых гомологичным ФН, с альвеолярными макрофагами. Оказалось, что это взаимодействие усиливается в присутствии ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}, частично подавляется гепарином и полностью исчезает после предварительной обработки клеток трипсином, что указывает на наличие на мембране фагоцитов специфических белковых рецепторов к ФН [5]. Этот вывод, а также значение ФН-рецепторов для элиминации тромбогенных частиц были подтверждены результатами прямого изучения связывания меченого фибрин-мономера с макрофагами через фрагмент молекулы ФН [9].

По-видимому, ФН-зависимый фагоцитоз, в том числе и тромбогенных веществ и надмолекулярных образований, может протекать также с участием нейтрофилов, поскольку они тоже содержат на своей поверхности белки, способные специфически связываться с плазменным ФН [2], что вызывает при этом активацию внутриклеточного метаболизма [3].

Концепция посреднической роли плазменного ФН между системой гемостаза и фагоцитами, вытекающая как из наших экспериментальных данных, так и из литературных источников, может быть сформулирована следующим образом. Экстремальная патология, какой в нашем случае является тяжелое термическое и механическое повреждение, вызывает взаимообусловленные изменения в системе гемостаза и РЭС при опосредованном участии ФН. Принимая во внимание роль ФН как неспецифического опсонина, активно участвующего в элиминации из кровотока посредством РЭС патологических микрочастиц, мы можем предположить, что в остром периоде экстремального состояния ФН выступает связующим звеном между системой гемостаза и РЭС, способствуя удалению тромбогенных компонентов из крови и уменьшению выраженности синдрома ДВС. По мере разрушения и расходования ФН происходят ослабление функции РЭС и пролонгирование коагулопатии с формированием порочного круга. Эти процессы, вызванные шокогенными повреждениями, в свою очередь, оказывают неблагоприятное влияние на течение и исход основного патологического процесса, обусловливая в совокупности с другими причинами высокую летальность в начальном периоде шока. При выходе из шока повышение уровня ФН в крови сопровождается уменьшением выраженности синдрома ДВС, что, в свою очередь, способствует увеличению опсонического потенциала крови. Не исключено, что РЭС и нейтрофилы могут оказывать обратное влияние на уровень ФН, так как они обладают способностью синтезировать и секретировать этот белок [8, 17].

Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу, что плазменный ФН может выступать материальным связующим звеном между системой гемостаза и фагоцитами, образуя вместе с ними антитромботический механизм, препятствующий чрезмерной внутрисосудистой активации системы гемостаза при патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ермолин Г. А., Литвинов Р. И., Харин Г. М. и др.*//Тер. арх.— 1984.—№ 6.—С. 33—35.

2. *Зинкевич О. Д., Литвинов Р. И., Куравская М. С.*//Бюлл. экспер. биол.— 1982.— № 7.—С. 86 — 88.
3. *Зинкевич О. Д., Сафина Н. А., Харрасов А. Ф., Мингазова А. Х.*//Вопр. мед. химии.— 1990.— № 2.— С. 53 — 56.
4. *Литвинов Р. И., Грубер Н. М., Ощепкова С. Ф. и др.*//Ортопед. травматол.— 1990.—№ 12.—С. 51 — 54.
5. *Литвинов Р. И., Зинкевич О. Д., Зубаирова Л. Д.*//Цитология.— 1983.— № 10.—С. 1185 — 1190.
6. *Харин Г. М., Литвинов Р. И.*//Пат. физиол.— 1985.—№ 2.— С. 93 — 94.
7. *Харин Г. М., Литвинов Р. И.*//Пат. физиол. 1988.— № 4.—С. 41 — 45.
8. *Hoffstein S. T., Weissmann G., Pearlstein E.*//J. Cell. Sci.— 1981.— Vol. 50.— P. 315—327.
9. *Hormann H., Richter H., Jelinic V.*// Thrombos. Res.— 1985.— Vol. 38.— P. 183—194.
10. *Kaplan J. E., Snedeker P. W., Baum S. H. et al.*//Thrombos. Haemostas.— 1983.— Vol. 49.— P. 217—223.
11. *Klingemann H.-G., Kosukavak M., Hofeler H., Havemann K.*//Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.— 1983.— Vol. 364.— 264—277.
12. *Krell W., Mann I., Heimberger N., Muller-Berghaus G.*//Thrombos. Res.— 1981.— Vol. 23.— P. 41—50.
13. *Niwiarowska J., Cierniewska C. S.*// Thrombos. Res.— 1982.— Vol. 27.— P. 611—618.
14. *Okada M., Blomback B., Chang M. D., Horowitz B.*//J. Biol. Chem.— 1985.— Vol. 260.— P. 1811—1820.
15. *Procyk R., Blomback B.*//Biochim. Biophys. Acta.— 1988.— Vol. 967.— P. 304—313.
16. *Stemberger A., Hormann H.*//Hoppe Seyler's Z. Phisiol. Chem.— 1976.— Vol. 357.— P. 1003—1005.
17. *Tsukamoto G., Helsel W. E., Wake S. M.*//J. Immunol.— 1981.— Vol. 127.— P. 673—678.
18. *Zubairov D. M., Litvinov R. I.*//Thrombos. Res.— 1981.— Vol. 21.— P. 226—236.

Поступила 20.01.94.

FIBRONECTIN, HEMOSTASIS AND PHAGOCYTOSIS

R. I. Litvinov

Summary

On the basis of experimental and literature data a hypothesis is proposed that plasma fibronectin serves as a mediator between hemostasis and RES. Fibronectin is thought to be an opsonic factor in the elimination of thrombogenic particles from blood flow. As an example of thrombogenic particles soluble fibrin precursors covalently bound to plasma fibronectin are examined. Interrelated chages of plasma fibronectin level, DIC signes, and alterations of the Kupffer cells' morphologic-and-functional state are in favor of the hypothesis. The idea is also proved by the presence of specific protein receptors for fibronectin on the surface of mononuclear phagocytes and neutrophils. It is suggested that plasma fibronectin and phagocytes represent a united antithrombotic mechanism which prevents excessive intravascular activation of hemostatic system in pathology.

УДК 616.155.3—008.13

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТОЗА

О. И. Пикуза, А. Н. Маянский

Кафедра детских болезней № 1 (зав.— проф. О. И. Пикуза) Казанского медицинского института

Как известно, учение о фагоцитозе было инспирировано стремлением понять устойчивость организма к агрессивным, прежде всего инфекционным агентам. Сегодня это лишь часть фагоцитарной доктрины, ее классическая основа, которая, подобно другим иммунологическим концепциям, служит базисом для изучения комплекса фундаментальных и прикладных проблем медицины. Для современных работ по фагоцитозу, кроме феноменологического анализа, характерно стремление к расшифровке молекулярных основ реакции. Суть в том, что фагоциты рассматриваются сегодня не только как инструмент противоинфекционного иммунитета, но и как универсальный эффектор гомеостаза, реагирующий на многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды. В связи с этим клиническое значение фагоцитарных сдвигов следует рассматривать с двух точек зрения. Во-первых, их можно использовать для суждения о резервах иммунитета, то есть в традиционном для исследований фагоцитоза плане. Во-вторых, такая информация полезна для определения глубины и динамики патологических процессов при различных заболеваниях не только инфекционной, но и неинфекционной природы. Здесь мы затронем второе направление, определив его клиническое содержание и диагностические возможности.

Немало клинических исследований связано с НСТ-тестом — реакцией бес-

субстратного восстановления нитросинего тетразолия. Он основан на уникальной способности фагоцитов утилизировать кислород с образованием высокореактогенных свободных радикалов. По техническому исполнению НСТ-тест — типичный цитохимический прием, но в отличие от других реакций подобного типа, в нем исследуют живые клетки, фиксируя их после инкубации с индикатором респираторного взрыва — НСТ. Это может быть сделано без дополнительной стимуляции (спонтанный НСТ-тест) или после стимуляции нейтрофилов in vitro (индуцированный НСТ-тест). Об интенсивности реакции судят по количеству диформазана, который откладывается в виде грубодисперсных темносиних гранул внутри или на поверхности активированного нейтрофила. В крови здорового человека лейкоциты, не испытывая активирующих воздействий, находятся в покоящемся (физиологически инертном) состоянии. Внедрение в кровь раздражителей, дестабилизирующих медиаторные системы плазмы, вызывают функциональную перестройку клеток, одним из проявлений которой служит усиление кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Поскольку такие ситуации типичны для многих клинических состояний, спонтанный НСТ-тест принадлежит к чувствительным индикаторам нормы и патологии. В наших исследованиях спонтанный НСТ-тест был использован для контроля за антибактериальной терапией [6]. Если лечение выбрано правильно, процент активированных нейтрофилов быстро падает, опережая динамику лейкоцитарных сдвигов, СОЭ и др.

Индуцированный НСТ-тест представляет разновидность нагрузочных тестов, вскрывающих резервные возможности различных систем организма. Так, при снижении резервов фагоцитоза до 10 и менее усл. ед. у 75% новорожденных на фоне ОРЗ происходило развитие воспалительного процесса в легких. Контроль за этим показателем позволил нам прогнозировать вероятность пневмонии и осуществлять превентивную терапию детям для ее предупреждения [4].

Значительный интерес клиницистов представляет изучение фагоцитарного статуса по реактивной хемилюминесценции (ХЛ). В этом случае удается работать с ничтожными объемами крови, не подвергая ее фракционированию. Принципиально, что уровень ХЛ зависит не столько от количества нейтрофилов, сколько от их функционального состояния [3]. Как показали наблюдения клиницистов, метод ХЛ создает уникальные возможности для динамических наблюдений за фагоцитарными реакциями, условиями и механизмами их инициации, развития и регрессии. Из всех способов функционального зондирования фагоцитов этот метод имеет наибольшие перспективы внедрения в общеклиническую практику.

Важный вопрос — опсонофагоцитарные реакции. Есть все основания для констатации существования системы опсонической кооперации: атакуя одну и ту же мишень, опсонические факторы дополняют друг друга и, кроме того, способны избирательно реагировать с различными объектами. Ведущим (по крайней мере в противобактериальном иммунитете) остается тандем антитела-комплемент, хотя и другие опсонины представляют безусловный интерес. Участие комплемента в «доиммунном» фагоцитозе сопряжено главным образом с альтернативным каскадом. Этот механизм почти универсален, но вместе с тем по силе воздействия он уступает кооперативным эффектам антител и классического каскада комплемента, а также лабильнее последнего. По данным нашей клиники, среди больных с бактериальными инфекциями (пневмония, сепсис) опсонический резерв альтернативного пути активации комплемента (АПАК) был нередко в 5 — 10 раз ниже нормы [1, 8]. Это, в частности, свидетельствует о том, что классический каскад более устойчив к нарушениям внутренней среды и менее пригоден для их регистрации. Такой же вывод следует из работы Е. С. Леоновой и соавт. [2], которые отметили изменение гемолитической активности АПАК в начальной фазе гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных при относительной стабильности классического пути активации комплемента.

Подобно другим неспецифическим реакциям иммунитета реакции в системе АПАК особенно важны в периоде новорожденности, в раннем детстве, когда приобретенный (специфический)

иммунитет к большинству возбудителей еще не сформировался. Дефицит опсонинов может быть одной из причин ослабления фагоцитоза у новорожденных. По крайней мере, замена аутологичной сыворотки на сыворотку взрослых доводит интенсивность опсонинзависимых антибактериальных реакций «неонатальных» нейтрофилов до «взрослого» уровня [12]. По собственным данным, снижение опсонического резерва АПАК у новорожденных с ОРВИ и пиогенными инфекциями является неблагоприятным прогностическим признаком, отражая склонность к суперинфекции и генерализации процесса. В группе новорожденных с низкими показателями (значение опсонической активности АПАК менее 30% от среднего уровня взрослых) септические проявления пиогенного процесса отмечали у 80% больных, на фоне высоких значений — в единичных случаях [10].

В последние годы много внимания уделяется фибронектину. Доказано, что он обладает опсоническим эффектом в системе мононуклеарного фагоцитоза, усиливая фильтрующую (клиринговую) функцию макрофагов [11]. Поэтому мониторинг за концентрацией фибронектина в плазме позволяет прогнозировать направленность патологического процесса. Обследование 93 больных пневмонией показало, что в случаях снижения концентрации фибронектина до 100 мкг/мл практически у всех детей развивались тяжелые токсические синдромы [7]. Это явилось обоснованием для использования препаратов, содержащих фибронектин, в терапии токсических форм пневмонии. В качестве такого средства нами был применен криопреципитат [9].

Препарат вводили внутривенно в количестве 10 — 15 мл на инфузию на фоне низких концентраций плазменного фибронектина. Уже при однократном введении у 26 из 37 больных наблюдали выраженный клинический эффект, прежде всего купирование синдрома интоксикации. Это сочеталось с позитивными гематологическими сдвигами: тенденцией к нормализации гемограммы, снижением концентрации средних пептидов, повышением уровня фибронектина.

Большой интерес вызывает ослабление функций, которые обеспечивают хемотаксис фагоцитов. По ходу воспалительной реакции существует период, когда эмиграция лейкоцитов из сосудистого русла особенно эффективна, обеспечивая (благодаря выигрышу времени) перевес над инфекционным агентом. Инициация и успешное завершение хемотаксиса зависят по меньшей мере от трех условий — выбора вектора движения, его стабилизации и собственно движения. Дефекты каждого из этих звеньев нарушают нормальное течение процесса. Запоздалое появление хемоаттрактантов так же, как и клеточные дефекты, сдерживает мобилизацию фагоцитов, способствуя опережающему размножению бактерий. Нами отмечено, что снижение миграционной активности нейтрофилов в 2 раза сопровождалось затяжным, торпидным течением пневмонии более чем у 50% детей дошкольного возраста [6].

Интригующим является значение фагоцитарных реакций в общей и частной патологии. Суть не только в конкретизации мишеней и молекулярных основ биоагрессивности фагоцитов. Главное — осознание клинических ситуаций, при которых может быть реализован их деструктивный потенциал [3]. В сферу фагоцитзависимых процессов включены эмфизема легких, болезни иммунных комплексов, поздние осложнения атопических реакций, инфаркт миокарда, атеросклероз, подагра, псориаз, циррозы и ремодуляции рубцовой ткани и др.

Практически важный вопрос — регуляция фагоцитоза, то есть усиление (разновидность иммуностимуляции) и ослабление (например, противовоспалительная терапия) фагоцитарных реакций. Для усиления можно использовать заместительную терапию, в частности инфузию или местные аппликации препаратов плазмы, клеток, имитацию функции РЭС (гемосорбция), прямую или опосредованную стимуляцию фагоцитов.

Приводим результаты собственных наблюдений за эффективностью коммерческого препарата лейкоцитарной массы, примененного в клинике новорожденных с септическим состоянием [4]. Придерживались следующих правил: а) препарат использовали не позднее 8 — 12 часов с момента получения; б) браковали серии, в которых содержание нейтрофилов, рецептирую-

щих IgG- и C3-опсонины по реакциям IgG- и C3-зависимой адгезии, было ниже 50%; в) инфузии проводили на фоне уменьшения количества нейтрофилов крови, способных к IgG- и C3-зависимым реакциям (закрепление менее 30% клеток на IgG- и C3-содержащих субстратах). Лейкомассу получили 27 новорожденных в возрасте от 7 до 25 дней с клиническими и микробиологическими проявлениями сепсиса. Препарат вводили внутривенно, однократно в дозе 5 — 7 мг/кг массы тела ребенка. Эффект отмечали спустя 12 — 24 часа: сглаживались симптомы интоксикации, наблюдалась положительная динамика физикальных данных, нормализация гемограммы, повышение уровня FcR- и C3R-позитивных нейтрофилов. Длительность пребывания детей в стационаре сокращалась на 8 — 10 дней, летальных исходов не было.

В настоящее время следует искать пути к избирательному воспроизведению гипер- и гипореактивных состояний, то есть к кондиционированию клеток [5]. Это позволит контролировать их чувствительность к раздражителям в очаге воспаления, способствуя максимально корректному управлению фагоцитарными механизмами гомеостаза. Если для мононуклеарных фагоцитов кондиционирование — проблема не новая (праймирующий эффект лимфокинов на макрофаги обнаружен в 1970 г.), то открытие функциональной пластичности зрелых нейтрофилов, которые принадлежат к числу высоко специализированных, «конечных» клеток, явилось известной неожиданностью. В настоящее время позитивное (праймирование) и негативное (деактивация) кондиционирование нейтрофила внимательно исследуется. Кроме чисто клинических, в том числе патогенетических аспектов, кондиционирование фагоцитов может оказаться полезным для решения таких проблем, как ретимуляция клеток, градуировка их функциональной неоднородности, дискретность механизмов активации. Пока в этом направлении больше перспектив, чем результатов, но именно это и должно стимулировать новые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адо Е. И.* Факторы опсонической кооперации в клинике гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.—Казань, 1990.

2. *Леонова Е. С., Белова О. Н., Виноградова Т. В.*//Педиатрия.—1989.—№ 6.—С. 38—41.

3. *Маянский А. Н., Маянский Д. Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1989.

4. *Маянский А. Н., Разживин А. П., Пикуза О. И., Адо Е. И.* Предупреждение осложнений у новорожденных детей с острыми респираторными и гнойно-воспалительными заболеваниями.—Методические рекомендации.— Горький, 1989.

5. *Маянский А. Н., Пикуза О. И.* Клинические аспекты фагоцитоза.—Казань, 1993.

6. *Петрова Г. К.* Функциональное состояние гуморальных и клеточных факторов системы фагоцитоза при пневмониях у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Казань, 1990.

7. *Пикуза О. И., Мерфогель М. С., Зинкевич О. Д.*//Педиатрия.—1988.—№ 9.—С. 19 — 22.

8. *Пикуза О. И., Мерфогель М. С.. Петрова Г. К. В кн.:* Клиника, патогенез и лечение гриппа и других ОРЗ.—Л., 1989.

9. *Пикуза О. И., Зинкевич О. Д., Мерфогель М. С. и др.*//Казанский мед. ж.—1990.— № 1.— С. 29 — 31.

10. *Пикуза О. И., Адо Е. И., Петрова Г. К.*//Казанский мед. ж. — 1990.—№ 4.—С. 293 — 296.

11. *Saba Th.*//Arech. Intern. Med.— 1970.— Vol. 126.— P. 1031—1052.

12. *Xanthou M., Mandyla H.*//Acta paediatr. hugarica.— 1988.— 89.— Vol. 29.— P. 137—141.

Поступила 17.01.94.

CLINICAL PROSPECTS OF THE STUDY OF PHAGOCYTOSIS

O. I. Pikusa, A. N. Mayansky

Summary

The possibilities of the use of phagocyte — dependent reactions in general clinical diegnosis in the determination of medical tactics and control of health reserves are analyzed. The methods of functional estimate of phagocytosis which may be used for practical tasks are recommended. The prospects for the study of phogocytic mechanisms in the development of immunodeficient, allergic states, chronic inflammatory diseases are shown.

УДК 616.72—002.77—092:616.155.3—008.13

ФАГОЦИТАРНЫЕ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

И. Г. Салихов

Кафедра внутренних болезней № 1 (зав.— проф. И. Г. Салихов) Казанского медицинского института

Воспаление, лежащее в основе ревматоидного артрита (РА), являясь многокомпонентным и многоэтапным процессом, по существу определяет клинический полиморфизм заболевания. Анализ литературных данных о функциональном состоянии нейтрофилов как клеток-эффекторов ревматоидного воспаления, об участии полиморфноядерных лейкоцитов в формировании клинической картины заболевания затруднителен: они немногочисленны, противоречивы и редко содержат выводы прикладного значения. Нет единого мнения и о характере хемотаксической, фагоцитарной и бактерицидной функций нейтрофилов. К тому же функциональное состояние нейтрофилов крови, синовиальной жидкости и сопряженных с ними явлений представляет на сегодня недостаточно изученный аспект патогенеза и клиники ревматоидного артрита.

Цель настоящего исследования — оценить роль и значение нейтрофилов в патогенезе ревматоидного воспаления, охарактеризовать клинические эффекты, связанные с фагоцитарными реакциями воспаления и разработать на этой основе подход к совершенствованию дифференцированной терапии ревматоидного артрита.

Было обследовано 197 человек: 117 больных РА, 30 больных остеоартрозом и 50 здоровых лиц. Для диагностики РА использовали критерии АРА, согласно которой у всех обследованных диагностирован достоверный и определенный РА. Среди больных преобладали женщины (79,6%). Возраст пациентов колебался от 15 до 68 лет. Давность заболевания более года была у 84,5% обследованных. По клинической характеристике это были больные преимущественно серопозитивные (70,2%), с умеренной и высокой активностью (81,7%), в 3 — 4 рентгенологической стадии (62%). У 22,4% обследованных выявлены внеуставные проявления болезни.

При изучении лейкотаксиса в очаге асептического воспаления выявлен ряд особенностей клеточной кооперации у больных РА, которые классифицированы нами как 3 типа миграционной активности лейкоцитов. I тип (нормальный) — миграция клеток практически соответствует таковой у здоровых лиц. II тип (моноцитарный) характеризуется преобладанием моноцитов на всех сроках исследования, III тип (нейтрофильный) — преобладанием в течение всей реакции асептического воспаления нейтрофилов.

Клеточные фазы воспаления характеризуются закономерной сменой нейтрофильной реакции на моноцитарную [1]. Нарушения миграции различных клеточных популяций у больных РА выражают существующие различия в патогенетических механизмах развития ревматоидного воспаления.

Выделенные типы миграционной активности лейкоцитов довольно четко отражают и клинические особенности течения РА. Так, при I типе чаще наблюдается «классический» вариант течения, при II — констатированы высокая степень активности, частые системные проявления; для нейтрофильного типа миграции (III) более типичны острое и подострое начало заболевания, преобладание экссудативных явлений в суставах над пролиферативными, II — III степень активности процесса.

Таким образом, клеточная реакция в «кожном окне» отражает характер течения и направленность воспалительного процесса, соответствующие им клинические особенности течения ревматоидного артрита.

Использование в очаге асептической воспалительной реакции в качестве хемотрактантов аутосыворотки и синовиальной жидкости позволило выявить некоторые особенности функционирования нейтрофилов при РА. Так, отмечено значительное снижение хемотаксической активности, кислород-

зависимого метаболизма нейтрофилов и готовность их к завершенному фагоцитозу по сравнению с таковыми в контрольной группе и у больных остеоартрозом. Естественен вопрос о первичности или вторичности нейтрофильных гранулоцитопатий — связаны ли они с дефектами клеток (изменение рецепторного аппарата клеточной мембраны, его частичной блокады) или с гуморальными факторами сыворотки крови? Возможность блокады рецепторзависимых реакций нейтрофилов циркулирующими иммунными комкомплексами была исключена при исследовании уровня фиксации иммуноглобулинов на нейтрофилах больных РА и здоровых лиц (соответственно 11,5±0,8 и 10,3±0,6 клеток; $P>0,05$). Однако лейкотаксис у больных РА в ответ на аутосыворотку, прогретую до 80°С, возрос до 43545±1987 клеток через 24 часа, в то время как у здоровых составил через то же время 14255±1658 ($P<0,05$). По-видимому, речь может идти лишь о наличии у больных РА вторичных нейтрофильных гранулоцитопатий.

Важным с клинических позиций является оценка функциональной активности нейтрофилов к стимулирующим воздействиям препаратами иммунотропного действия. Получаемая при этом информация может стать одним из решающих аргументов при рассмотрении вопроса о целесообразности введения их в общепринятые схемы лечения.

При РА наблюдается дифференцированная чувствительность нейтрофилов к дополнительной стимуляции проспидином в НСТ-тесте — нормальный, недефференцированный и проспидинчувствительный тип ответа. Корреляция проспидинчувствительной реакции с клиническими особенностями заболевания — преимущественно острое начало, III степень активности процесса, гиперактивация иммунной системы — является показателем если не специфичности, то, по крайней мере, избирательности этой реакции при иммунокомплексной патологии, способной отражать в известной мере изменения иммунологического гомеостаза. Высокий ответ на проспидин свидетельствует, что у больных этой группы нейтрофилы находятся в ином состоянии реактивности. Способность нейтрофилов больных РА дифференцированно отвечать на воздействие иммунотропными препаратами может рассматриваться и как их функциональная гетерогенность. Значимость полученных данных состоит в определении подходов к включению проспидина в комплекс терапевтических воздействий при РА. Наибольший клинический эффект от назначения проспидина, наряду с выраженной динамикой лабораторных показателей, наблюдается у больных РА преимущественно III степени активности, с проспидинчувствительным типом ответа нейтрофилов, повышением уровня иммуноглобулинов.

Нашими исследованиями установлена повышенная экспрессия IgG- и С3в-рецепторов нейтрофилов больных РА к иммунным субстратам, наряду с увеличением их количества в адгезивных реакциях, по сравнению с таковой у здоровых людей. Она коррелирует с активностью процесса. Взаимосвязь уровней специфической адгезии нейтрофилов с остротой воспаления обусловлена высоким уровнем адгезии нейтрофилов к иммунным субстратам, что создает предпосылку реализации их флогогенного потенциала.

Наиболее высокие значения адгезии нейтрофилов были отмечены у больных РА с системными проявлениями. При сравнительной оценке клеточного состава очага асептического воспаления и специфической адгезии выявлено, что у больных с максимальными величинами адгезии наблюдается II тип миграционой активности нейтрофилов. Постоянной клеточной клинической особенностью этих групп были системные проявления. Поэтому возникло предположение об отражении этими показателями вовлечения в процесс сосудистой системы. При гистологическом исследовании кожно-мышечного лоскута обнаружено, что наиболее высокие параметры специфической адгезии нейтрофилов регистрировались у больных с выраженной периваскулярной инфильтрацией лимфоидно-макрофагального характера и у больных с продуктивными периваскулярными реакциями с участием фибробластов. Следовательно, гиперадгезивность нейтрофилов к специфическим субстратам является одним из признаков ревматоидного васкулита. Здесь же лежит объяснение обнаруженному повышению активности 5′-нуклеотида-

зы как маркера процессов клеточной (эндотелия) деструкции у больных РА с системными проявлениями.

С точки зрения клинициста важны и пути коррекции гиперадгезивности нейтрофилов. Нами показано, что одним из методов воздействия на рецепторный аппарат нейтрофилов является пульсотерапия метипредом, сопровождающаяся быстрым подавлением гиперадгезивных реакций нейтрофилов. Этот эффект глюкокортикоидов связан с ингибированием ими IgG- и C3в-зависимых фагоцитарных функций нейтрофилов [2].

Результаты исследования показывают, что нейтрофилы при РА характеризуются особым функциональным состоянием, повышенной готовностью этих клеток к реализации своих миграционных, биоагрессивных, адгезивных и рецепторных реакций при отсутствии дефектов в их акцепторных и эффекторных свойствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дуглас С. Д., Куп П.* Г. Исследование фагоцитов в клинической практике.— М., 1983.
2. *Forslid I., Hed I.*//Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1987.— Vol. 84.— P. 345—350.

Поступила 17.01.94.

УДК 616.45—001.1/.3—02:616.36:616.255.3—008.13

ХАРАКТЕР И МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ МАКРОФАГОВ ПОСЛЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ОРГАНИЗМ

Г. М. Харин

Кафедра судебной медицины (зав.— проф. Г. М. Харин) Казанского медицинского института

Общеизвестно, что устойчивость организма к шокогенным повреждениям в значительной степени обусловлена функциональным состоянием системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), или ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) в ее традиционном понимании. Согласно многочисленным литературным данным, снижение неспецифической резистентности организма при шоке находится в прямой связи с угнетением фагоцитарной активности РЭС, приводя к необратимости постагрессивных состояний. Особая роль при этом отводится деятельности такого важного составного компонента СМФ, каким является клетка Купфера или звездчатый ретикулоэндотелиоцит (ЗР) печени.

Наши исследования по изучению роли печени в пато- и танатогенезе травматической и ожоговой болезни позволили следующим образом охарактеризовать ряд аспектов этой проблемы. После тяжелой механической и термической травмы развитие шокового процесса сопровождается практически однотипным снижением фагоцитарной функции печени, зависящим не столько от этиологических особенностей повреждения, сколько от тяжести постагрессивных состояний. Максимальное подавление поглотительной способности РЭС наблюдалось на высоте торпидной фазы травматического и ожогового шока, когда отмечалась и наибольшая летальность подопытных животных. При 6-часовой давности травматического шока по Кеннону и спустя 12 часов после термического ожога IIIб — IV степени на площади около 20% поверхности тела период полувыведения частиц желатинизированной туши из кровотока ($T_1/_2$) удлинялся более чем вдвое.

Результаты наших исследований [2, 6] подтвердили взгляды ряда авторов, считающих, что одной из причин депрессии РЭС при шоке является нарушение микроциркуляторного кровообращения в печени. При этом венозно-капиллярная гиперемия центролобулярных отделов с явлениями стаза и агрегацией эритроцитов имеет относительно менее неблагоприятные последствия по сравнению с резким малокровием органа, сопровождающимся спадением и опустошением синусоидов на всем их протяжении. Уменьшение количества функционирующих капилляров и снижение перфузии печеночной ткани кровью закономерно приводили к деструкции ЗР, весьма чувствительных к гипоксии, с разрушением мембранного компонента клеток и рецепторного аппарата на их поверх-

ности, исключающим осуществление фагоцитарной функции.

Нельзя не признать, что так называемая «блокада» ЗР, обусловленная насыщением последних чужеродным непереваренным материалом способствует депрессии фагоцитоза при шоке. Рассмотрение причинных факторов дисфункции РЭС при шоке невозможно без учета опсонической активности крови и, в частности, изменения в ней концентрации плазменного фибронектина (ФН). Согласно современным представлениям, последний может играть роль основного фактора в физиологической регуляции активности РЭС и внутрисосудистого фагоцитоза. В наших исследованиях было установлено, что начальная реакция организма на травму сопровождается у большинства подопытных животных снижением уровня плазменного ФН. По мере развития шокового процесса происходило прогрессирующее уменьшение концентрации ФН, прямо коррелирующее с подавлением фагоцитарной функции РЭС. Не касаясь причин гипофибронектинемии при шоке, можно предположить, что снижение уровня плазменного ФН еще более усугубляет морфофункциональный статус ЗР, а разрушение поверхностного рецепторного аппарата на печеночных макрофагах приводит к неэффективному взаимодействию опсонинов и фагоцитов. Следовательно, дисфункция РЭС при шоке обусловлена как гемодинамическими и истинно «клеточными» факторами, так и «гуморальным» компонентом, включающим в себя падение опсонической активности крови.

Заслуживает внимания факт отчетливой взаимосвязи между тяжестью клинического течения шока, уровнем плазменного ФН и состоянием системы гемокоагуляции, что дает основание предположить возможность вовлечения ФН в патогенез синдрома ДВС. Учитывая важную антитромбическую роль РЭС и ФН, мы можем считать, что изменения с их стороны усугубляют гемостатические расстройства с прогрессирующим нарушением микроциркуляции и ухудшением прогноза постагрессивных состояний.

Выявленное нами состояние депрессии РЭС сохранялось у подопытных животных в течение всего раннего периода травматической и ожоговой болезни (до 14 сут). Однако у выживающих животных к исходу шока отмечалась явная тенденция к улучшению фагоцитарной функции печени. При этом наблюдалась практически одинаковая направленность изменений изучаемых показателей с наиболее выраженной мобилизацией компенсаторных возможностей РЭС спустя 1 — 2 суток после механических повреждений и через 2 — 3 дня после термической травмы. Активация фагоцитоза при выходе животных из состояния шока имела вполне определенные структурные основы [2, 4]. Важно отметить, что компенсаторно-приспособительная перестройка морфофункционального состояния синусоидальных клеток прослеживалась лишь у животных, клинико-физиологические параметры которых отличались определенной стабилизацией и тенденцией к нормализации, в то время как у агонирующих или погибших на этих сроках эксперимента крыс реакции повреждения доминировали над восстановительными процессами. Подобная закономерность могла свидетельствовать об активации антистрессорной функции РЭС при выходе выживающих животных из состояния шока, что следует рассматривать как проявление отсроченной адаптации. Не исключено, что пусковым механизмом подобной реакции со стороны ЗР является поступление в кровь эндотоксинов. На данной стадии патологического процесса возрастающая функциональная активность РЭС печени коррелировала со стремительным увеличением уровня плазменного ФН. Одновременно развивалась реактивная гиперфибриногенемия при относительном сохранении всех других признаков внутрисосудистой активации системы гемостаза [3, 5]. Можно предположить, что ФН выступает связующим звеном между системой гемокоагуляции и РЭС, повышая фагоцитарную активность за счет увеличения опсонического потенциала крови и способствуя тем самым удалению тромбогенных компонентов из кровотока. Не исключено, что ЗР могут оказывать и обратное влияние на уровень ФН. Не менее важно, что активация ЗР в конце шокового периода травматической и ожоговой болезней происходит параллельно с усилением регенераторного потенциала гепатоцитов и мобилизацией в них метаболических процессов [4]. Принимая

во внимание возможность активного взаимодействия клеток Купфера с клетками паренхимы, мы можем на основании полученных данных предположить наличие стимулирующего влияния ЗР на процессы регенерации гепатоцитов, опосредованного через лизосомальные энзимы и другие биологически активные вещества печеночных макрофагов [1]. В целом тенденция к нормализации состояния изучаемых показателей на фоне гиперфибронектинемии является убедительным доказательством мобилизации различных механизмов адаптации, осуществляемых при посредстве СМФ.

Данное положение было подтверждено нами в опытах с искусственной стимуляцией СМФ, вызываемой внутрибрюшинным введением бактериального полисахарида продигиозана из расчета 25 мкг на 100 г массы животного. Будучи введенным за сутки до взятия материала на исследование, продигиозан вызывал у интактных крыс повышение концентрации плазменного ФН в среднем на 56% и увеличивал скорость выведения инертного коллоида из кровотока на 49%. Как свидетельствовали результаты морфологического исследования, эффект усиления фагоцитарной функции печени достигался за счет притока в синусоиды большого количества мононуклеаров, значительная часть которых была представлена активными моноцитами, а также за счет активации фиксированных макрофагов (увеличение количества последних, так и гиперплазия их внутриклеточных органелл). На фоне предварительной стимуляции СМФ нанесение механических и термических повреждений приводило к пролонгированному течению шокового процесса и к снижению летальности на 15 — 20%. Более чем вдвое по сравнению с контролем возрастал клиренс крови, хотя депрессия фагоцитоза полностью не устранялась. Концентрация плазменного ФН у части животных снижалась в значительно меньшей степени, чем при «чистой» травме, а у других была даже выше исходного уровня.

Для изучения резервных возможностей СМФ аналогичная стимуляция проводилась в торпидной фазе травматического и ожогового шока с исследованием показателей спустя 24 часа, то есть к исходу шоковой реакции организма. В этих случаях введение продигиозана приводило к менее выраженному эффекту, но также отмечалась тенденция к снижению тяжести клинических проявлений шока и увеличивалось число выживающих животных. В данной серии опытов уровень плазменного ФН в 2 — 3 раза превышал контрольные показатели, а угнетение поглотительной способности РЭС уменьшалось. При обоих вариантах стимуляции СМФ ускорялся и усиливался восстановительный потенциал паренхиматозных клеток, сопровождающийся гиперплазией и гипертрофией цитоплазматических органелл, ростом плоидности гепатоцитов, активацией синтеза белка и нуклеиновых кислот в печени [4], что является убедительным доказательством важной роли кооперирующего взаимодействия ЗР и гепатоцитов. Все это сочеталось с улучшением внутриорганного кровотока и уменьшением выраженности проявлений синдрома ДВС.

Противоположный эффект был получен при искусственной блокаде РЭС желатинизированной тушью, которую вводили в бедренную вену животным одной группы за 1 — 2 часа до нанесения шокогенных повреждений, а другой группе — спустя 2 часа после механической и термической травмы с последующим взятием животного на исследование при 3-часовой давности шокового процесса. На этом фоне более стремительно развивалась и усугублялась клиническая картина шока со значительным ухудшением всех изучаемых параметров и почти 100% летальностью подопытных животных на ранних сроках эксперимента (6 — 12 ч).

Таким образом, представляется оправданным изыскание подходов для прямого или опосредованного определения реактивности СМФ в качестве диагностических и прогностических тестов при шоке. Приведенные сведения могут также служить основанием для поиска естественных или синтетических модуляторов реактивности СМФ с целью введения их в комплекс средств противошоковой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маянский Д. Н.* Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск, 1981.

2. *Харин Г. М.* Сочетанная травма и травматический шок: Респ. сборник научных трудов. НИИСП им. И. И. Джанелидзе.—Л., 1988.— С. 41 — 48.

3. *Харин Г. М., Литвинов Р. И.*//Пат. физиол. 1988.— № 4.—С. 41 — 44.

4. *Харин Г. М.*//Бюлл. экспер. биол.— 1992.— № 8.— С. 136 — 138.

5. *Харин Г. М., Зинкевич О. Д., Литвинов Р. И.*//Гематол. и трансфузиол.— 1992.— № 2. — С. 21 — 24.

6. *Харин Г. М.* Печень при травматической и ожоговой болезни (структутрно-метаболические аспекты повреждения и адаптации): Автореф. дисс. ...докт. мед. наук.— Казань, 1992.

Поступила 17.01.94.

ON THE NATURE AND MECHANISMS OF FUNCTIONAL ACTIVITY DISORDER OF HEPATIC MACROPHAGES AFTER EXTREME ACTION ON ORGANISM

G. M. Kharin

Summary

The dynamics of morphofunctional state disorders of stellate reticuloendotheliocytes of the liver is studied using models of traumatic and burn shock in rats. The course of shock process is accompanied by progressive supression of the phagocytic function of RES and destructive changes of hepatic macrophages. An intimate connection between the disfunction of RES of the liver, intraorgan blood flow disorder, plasma fibronectine concentration change and hemocoagulative disorders is revealed. The important role of the functional activity of mononuclear phagacytes system in shock pathogenesis is supported in experiments with artificial stimulation and blockade of RES.

УДК 618.3—008.6—02:616—053.1

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЛОДА ПРИ ГЕСТОЗАХ

Л. К. Фазлеева

Кафедра детских болезней педфака № 2 с курсом неонатологии (зав.— проф. В. П. Булатов) Казанского медицинского института

Результаты собственных исследований и анализ литературных данных о влиянии гестозов на развивающийся плод позволяют выделить характерные его особенности — комплексное поражение всех органов и систем, при этом нарушение их функций происходит на фоне органических изменений в тканях с определенной стадийностью. Устойчивость патологических изменений у детей от матерей с гестозами указывает на вероятность поражения в онтогенезе регулирующих систем организма плода.

Исследование клинико-иммунологических взаимоотношений в системе «мать — плод — новорожденный» было предпринято нами с целью уточнения отдельных звеньев повреждающего влияния гестозов на плод.

Данные наших исследований позволяют утверждать, что как при легких, так и при тяжелых формах гестозов у матери происходит внутриутробная антигенная стимуляция иммунной системы плода. Это подтверждают наличие в сыворотке пуповинной крови собственно синтезированных IgA и более высокий уровень IgM. О том, что сывороточные иммуноглобулины A и M имеют плодовое происхождение, свидетельствует их динамика в постнатальном периоде: отсутствует снижение их уровня в первые 7 дней жизни, которое обычно характерно для метаболизма белков материнского происхождения.

На преждевременный запуск иммунной системы плода указывают также повышение общего количества иммунокомпетентных клеток у новорожденных, нарастание количества Т-активных лимфоцитов и способности Т-лимфоцитов к спонтанной бласттрансформации. Повышение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов у детей при легких формах гестозов свидетельствует о вовлечении иммунной системы плода уже в начале данного осложнения беременности.

Известно, что величина спонтанного НСТ-теста отражает степень функционального возбуждения нейтрофилов и служит четким критерием для отсчета уровня искусственно наведенной активации [3]. Нарастание этого показателя у наблюдаемых детей также подтверждает наличие у них внутриутробной антигенной стимуляции.

Активация реакций клеточного и гуморального иммунитета новорожденных, родившихся у матерей с гестоза-

ми, проявляется, по нашим данным, и в повышенной чувствительности нейтрофилов к тканевым антигенам плаценты, в содержании циркулирующих иммунных комплексов, общих IgE.

Признаки внутриутробной антигенной стимуляции служили в катамнезе наиболее информативными прогностическими критериями развития аллергической патологии у детей на первом году жизни.

При тяжелых формах гестоза у детей к моменту рождения на фоне внутриутробной антигенной стимуляции формируется состояние вторичного комбинированного иммунодефицита. Это проявляется в значительной гипоиммуноглобулинемии по классу G и дисиммуноглобулинемии A, M, общих IgE; имеют место выраженная общая лейкопения, резкое снижение общего количества лимфоцитов, абсолютного числа и относительного содержания Т-лимфоцитов.

О выраженной недостаточности клеточного звена иммунитета у этих новорожденных можно судить также по изменению соотношения Тγ- (супрессоров) и Тμ (хелперов) в периферической крови, по снижению количества данных субпопуляций на фоне общего уменьшения числа Т-клеток.

Изменения иммунологического статуса новорожденных сопровождались нарушением состояния факторов естественной защиты организма — снижением уровня пропердина и активности лизоцима в сыворотке крови, резким нарушением функциональной активности фагоцитирующих клеток с истощением их потенциальных возможностей по показателю индуцированного НСТ-теста и фагоцитарного резерва. Полученные результаты позволяют констатировать при тяжелых гестозах стадию истощения, то есть переход адаптивной стресс-реакции в патологическую.

На основании данных о состоянии иммунитета в системе «мать — плод» при тяжелых формах гестозов и анализа морфофункциональных изменений жизненно важных органов можно предположить следующее — формирование у детей вторичной болезни истощения. Как известно [2], в основе этой болезни может быть реакция отторжения чужеродной ткани или реакция трансплантированной ткани против хозяина. Болезнь истощения плода может развиться на ранних сроках гестации, когда происходит становление его иммунной системы. Согласно новым данным [4], гестозы формируются уже на сроках от 8 до 10 недель гестации; также было замечено поражение плода, напоминающее формирование у животных химер болезни роста, при содержании материнских лимфоцитов до 40% к общему числу лимфоцитов ребенка.

Нарушение функции плаценты как иммунологического барьера при гестозах не только приводит к ослаблению барьера для прохождения материнских антигенов к плоду, результаты которого были проанализированы выше, но и обеспечивает усиленную изосенсибилизацию материнского организма антигенами плодового происхождения и внезародышевых образований [1]. У беременных с гестозами выявлены высокие титры антител по лейкоцитарным антигенам, к лимфоцитам и тромбоцитам плода, по групповым и резус-фактору крови, к плацентарным антигенам, антигенам почек, печени, мозга и других органов плода. Образующиеся антитела при гестозах относятся к разряду агрессивных, способствующих развитию патологических реакций аллергии немедленного типа; им свойственен избирательный тропизм, они могут вызывать у плода собственно аутоиммунный процесс.

В группе обследованных детей с положительной непрямой реакцией дегрануляции базофильных лейкоцитов и теста показателя повреждения нейтрофилов мы наблюдали высокую частоту осложнений в родах у матери, внутриутробную гипотрофию плода и интранатальную асфиксию, нарушения адаптации у детей в раннем неонатальном периоде. О возможности развития у них аутоиммунных процессов свидетельствовало, отчасти, уменьшение количества Тγ-супрессоров.

Усиление изосенсибилизации к тканевым антигенам плаценты обеспечивалось, по нашим данным, крупномолекулярными белками; интенсивность ее в системе «мать — плод» находилась в прямой пропорциональной зависимости от тяжести гестозов, уровня общих IgE в сыворотке крови, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов M и G.

У новорожденных первых дней жизни были высокие показатели повреждения нейтрофилов и реакции Шелли; к 10-му дню интенсивность реакции Шелли с антигеном плацентарной ткани снизилась; остальные показатели у новорожденых не теряли своей достоверной разницы с их уровнем у детей контрольной группы. Это свидетельствует, по-видимому, о более выраженной устойчивости развившейся клеточной чувствительности, чем сохранение циркулирующих антител в крови.

По результатам наших исследований, уровень ЦИК у здоровых беременных повышается в первом триместре и к моменту родов имеет тенденцию к постепенному снижению. Повышение уровня ЦИК в сыворотке крови беременных предшествовало появлению клинических признаков гестозов, что дает основание использовать этот показатель для ранней диагностики данных осложнений.

В реализации повреждающего влияния иммунных комплексов на тканевые и клеточные структуры имеет значение их иммуноглобулиновый состав. При идентификации состава иммунных комплексов мы отметили, что частота выделения IgM в них находится в прямой зависимости от тяжести гестозов, а частота выявления IgG повышается как у женщин, так и у их новорожденных.

Согласно нашим данным, нарушение реактивности нейтрофила у новорожденных проявляется в повышенной их чувствительности к плацентарным антигенам, в снижении как спонтанного, так и индуцированного НСТ-теста, в резком снижении фагоцитарного резерва. Следовательно, при тяжелых гестозах отдельные звенья иммунопатологического процесса у плода вполне доказуемы.

Началом повреждающего влияния гестозов на плод является, по нашему мнению, усиление иммунологических реакций изосенсибилизации в системе «мать — плод», нарушение дифференцирования и функции иммунокомпетентных клеток. Неадекватный синтез антител при гестозах из механизма защиты может перейти в патогенный фактор, действуя против собственных тканей.

В генезе повреждающего влияния гестозов участвуют также биологически активные вещества, являющиеся продуктом иммунопатологических реакций в системе «мать — плод». Развитие гестозов сопровождалось, по нашим данным, повышением кининогенеза в системе «мать — плод», нарушением активности ингибиторов калликреина. Активация калликреин-кининовой системы у плода в антенатальном периоде является, по-видимому, отражением интенсивности иммунологических процессов, участвующих в нарушении становления иммунной системы в онтогенезе.

Катамнез детей обследованных групп свидетельствует о том, что особенности иммунного статуса новорожденных являются фоном для формирования измененной реактивности у них в годовалом возрасте. Это проявлялось в высокой частоте аллергической патологии, изменениях гуморального иммунитета, несостоятельности становления поствакцинального иммунитета на первичную противотуберкулезную вакцинацию и АКДС вакцину.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аничкова С. И., Шляхтенко Т. Н., Карпова С. А. и др.*//Вопр. охр. мат.— 1983.— № 10.—С. 66 — 67.
2. *Горизонтов П. Д.* Гомеостаз, его механизмы и значение.— М., 1981.
3. *Маянский А. Н., Галиуллин А. Н.* Реактивность нейтрофила.—Казань, 1984.
4. *Стрижова Н. И.*//Акуш. и гин.— 1987.— № 12.— С. 60 — 61.

Поступила 20.02.94.

IMMUNOPATHOLOGIC LESION OF THE FETUS IN GESTOSES

L. K. Fazteeva

Summary

The profound variations in ontogenesis of the immunologic status of newborns, the formation of the changed reactivity with nonadequate specific immune response to antigens of BCG and AKDS vaccine in newbons during the first year of life are revealed in clinicoimmunologic examination in gestoses.

УДК 616.314.002—089—053.2—07

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНГИОТЕНЗОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СОСУДОВ ЛИЦА ПРИ ОДОНТОГЕННОМ ВОСПАЛЕНИИ У ДЕТЕЙ

Е. В. Крешетов

Кафедра хирургической стоматологии (зав.— проф. Е. В. Крешетов) Казанского медицинского института

Нарушение гемодинамики в обострившемся очаге одонтогенной инфекции часто приводит к необратимым изменениям тканей. В связи с этим в стоматологии широк круг исследовательских работ, направленных на изучение реовазографических показателей. Однако до настоящего времени не было методов бескровного определения кровяного давления в сосудах лица. Поэтому нами впервые (М. З. Сигал, Е. В. Крешетов, С. С. Ксембаев, 1988) был разработан и внедрен новый метод трансиллюминацинной ангиотензометрии в челюстно-лицевой области. Этот метод дал возможность установить уровни сосудистого давления в бассейне лицевых, губных артерий и вен с отражением систолического, диастолического, венозного давлений у 111 детей и подростков в возрасте от 7 до 14 лет, из них 17 здоровых детей вошли в контрольную группу. Исследования выполняли с помощью аппарата М. З. Сигала и А. Н. Лисина (1972) в нашей модификации. Острый одонтогенный гнойный периостит был у 32 детей, острый одонтогенный остеомиелит — у 24, флегмоны одонтогенного генеза — у 38. Сосудистое давление в бассейне лицевой, верхней и нижней губной артерий и вен изучали у больных при поступлении, на 1, 3, 5 и 7-е сутки стационарного лечения. Полученные параметры сравнивали с артериальным давлением в плечевой артерии.

У лиц контрольной группы систолическое и диастолическое давление в лицевой артерии было выше ($P<0,05$), чем в плечевой артерии,— соответственно $25,1\pm0,4/8,7\pm0,3$ кПа и $13,2\pm0,3/8,2\pm0,2$ кПа. В верхней и нижней губных артериях систолическое давление было ниже, а диастолическое соответствовало системному. Полученные данные свидетельствовали о своеобразии условий кровообращения в тканях челюстно-лицевой области, так как в верхней губной артерии давление равнялось $11,5\pm0,4/7,5\pm\pm0,3$ кПа, в нижней губной — $11,8\pm\pm0,4/7,7\pm0,3$ кПа. Венозное давление в верхней губной вене составляло $4,2\pm0,2$ кПа, в нижней губной — $4,6\pm0,2$ кПа, пульсовое давление в плечевой артерии — $5,0\pm0,2$ кПа, в лицевой — $6,4\pm0,2$ кПа, в верхней губной — $4,0\pm0,2$ кПа, в нижней губной — $4,2\pm0,2$ кПа. Приведенные данные явились итогом измерений сосудистого давления у 9 мальчиков и 8 девочек. Достоверных различий между ангиотензометрическими характеристиками в зависимости от пола не выявлено. С помощью критерия соответствия Пирсона (χ^2) было установлено, что сторона измерения в сосудах челюстно-лицевой области и плечевой артерии значения не имела, поэтому показатели ангиотензометрии правой и левой сторон были объединены. Корреляция между системным и артериальным давлением в лицевых сосудах была прямая умеренная ($r=0,58$). Поскольку АД в лицевой артерии косвенно отражает состояние гемоциркуляции в системе каротидных артерий, то оно свидетельствует о высоком уровне кровоснабжения в этой системе, связанной по кровотоку с церебральной гемодинамикой. Следовательно, по ангиотензометрическим показателям у детей в системе лицевых сосудов можно судить о состоянии давления в церебральных сосудах и с этих позиций объяснить причины головной боли.

Среди 32 больных острым одонтогенным гнойным периоститом было 18 мальчиков и 14 девочек; в возрасте до 6 лет — 8 детей, от 7 до 12 лет — 16 и от 13 до 16 — 8. Заболевание на нижней челюсти развилось у 22 пациентов, на верхней — у 10. У 15 детей процесс локализовался справа, у 17 — слева. У больных острым гнойным периоститом с момента поступления в стационар существенно возрастали показатели систолического и диастолического давления в лицевой артерии на сто-

роне поражения. В 1-е сутки стационарного лечения оно составляло на пораженной стороне 18,1±0,7/12,4±±0,6 кПа, на интактной —14,7±±0,5/9,9±0,5 кПа. На 3-и сутки лечения у большинства больных наблюдалось уменьшение или исчезновение припухлости и головной боли. Ангиотензометрические показатели в лицевой артерии на стороне поражения были нормальными, на интактной же стороне систолическое давление в лицевой артерии оказалось сниженным. На 5-е сутки, когда состояние большинства больных расценивалось как выздоровление, значения систолического давления на пораженной стороне оставались сниженными, то же было и на интактной стороне. Показатели диастолического давления были нормальными: на пораженной стороне — 13,3±0,3/8,7±0,3 кПа, на интактной —13,0±0,6/8,6±0,4 кПа.

Таким образом, развитие острого одонтогенного периостита сопровождалось изменением сосудистого тонуса в лицевой артерии. В верхней губной артерии на стороне поражения при поступлении больных выявлялись достоверно высокие показатели как систолического (15,1±0,7/9,5±0,5 кПа; $P<0,001$), так и диастолического давления и соответствовали закономерности, наблюдаемой в лицевой артерии. В нижней губной артерии на стороне поражения при неизменности значений систолического давления увеличивались показатели диастолического. Венозное давление в сосудах губ полностью нормализовалось к 5—6-м суткам. Следовательно, развитие и течение острого одонтогенного периостита у детей сопровождалось гипертензией в регионе поражения, которое было преходящим и свидетельствовало об эффективности проводимого лечения. Показатели венозного давления в верхней и нижней губных венах при остром одонтогенном периостите были повышенными при поступлении, что указывало на недостаточный отток венозной крови.

Среди больных острым одонтогенным остеомиелитом заболевание на верхней челюсти развилось у 7 детей, на нижней —у 17. При поступлении в стационар давление в лицевой артерии на пораженной стороне составляло 19,2±0,5/11,6±0,4 кПа, на интактной —15,6±0,5/9,9±0,3 кПа, что свидетельствовало о существенной регионарной гипертензии, которая была достоверно выше ($P<0,05$), чем у больных острым периоститом, и показывала на иной характер сосудистых нарушений. Давление в верхней губной артерии на пораженной стороне равнялось 14,9±0,7/9,7±0,7 кПа, в нижней губной —14,6±0,4/9,1±0,3 кПа. В ходе комплексного лечения на 3-и сутки давление в лицевой артерии на стороне поражения снизилось до 17,6±0,7/12,0±0,7 кПа и по существу соответствовало значениям, найденным у больных острым одонтогенным периоститом при поступлении в стационар. Это свидетельствует о патогенетических различиях двух сходных в клиническом выражении заболеваний.

Таким образом, у больных острым одонтогенным остеомиелитом гипертензия в лицевых сосудах выражена более продолжительно по сравнению с острым периоститом. Кроме того, у них повышалось не только систолическое, но и диастолическое давление при неизменности пульсового давления. Следовательно, при условии обеспечения адекватного комплексного лечения в регионарном русле возможна компенсированная гипертензия. Процесс выздоровления больных сопровождался фазным переходом гипертензии к гипотензии, четко выраженной на 7-е сутки. При изучении пульсового давления на пораженной стороне у больных острым одонтогенным остеомиелитом выявлено его существенное увеличение в лицевой артерии по сравнению с аналогичными данными у больных острым периоститом, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение в раннем распознавании острого остеомиелита. Показатели венозного давления в системе верхней и нижней губной вен на пораженной стороне были высокими и составляли в нижней губной вене 5,2±0,2 кПа (у здоровых — 4,6 кПа; $P<0,05$), что свидетельствовало о нарушении оттока крови в тканях при остром остеомиелите. Таким образом, у больных острым одонтогенным остеомиелитом помимо изменений систолического, диастолического и пульсового давления были выявлены нарушения венозного давления.

Аналогичные, но более выраженные сдвиги были обнаружены у больных с одонтогенными флегмонами и абс-

цессами, которые часто зависели от выраженности и локализации процессов. При вовлеченности в процесс нескольких топографоанатомических пространств показатели систолического, диастолического и венозного давления в системе сосудов лица возрастали прямо пропорционально их числу, что совпадало с утяжелением заболевания.

При гиперергическом характере процесса выраженность регионарной гипертензии была большей. И, наоборот, в случаях затяжного, вялого течения и неполного опорожнения гнойного очага наблюдалась запоздалая реакция сосудов с длительным сохранением регионарной гипертензии.

Выявленная регионарная гипертензия у больных острым одонтогенным воспалением является важным патогенетическим критерием для раннего диагностирования сходных по клиническому проявлению видов одонтогенного гнойного воспаления, что особенно важно в детском возрасте. Полученные в ходе клинико-функционального изучения реакции сосудистого русла лица имеют важное практическое значение при оценке тяжести гнойного заболевания, эффективности проводимого лечения и прогнозирования исходов.

Поступила 17.01.94.

CLINICAL IMPORTANCE OF ANGIOTENSOMETRIC CHARACTERISTICS OF FACE VESSELS IN ODONTOGENOUS INFLAMMATION IN CHILDREN

E. V. Kreshetov

Summary

The angiotensometric characteristics of systolic, diastolic, pulse and venous pressure in face vessels in 94 children and teenagers aged 3 to 16 years with acute purulent periostitis, osteomyelitis, phlegmons and abscesses of maxillofacial region are studied in dynamics and then correlated with similar data obtained in 17 healthy children aged 7 to 14 years. The differentially diagnostic value of pressure indices in facial, superior labial, inferior labial arteries and veins is revealed.

УДК 616.34—007.272—089.168.1—06—07—089.8

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СПАЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА

Д. М. Красильников

Кафедра хирургии и онкологии (зав.—доктор мед. наук Д. М. Красильников) Казанского медицинского института,
Республиканская клиническая больница (главврач — С. В. Абуладзе) МЗ РТ

Диагностика и лечение больных с ранней послеоперационной спаечной непроходимостью кишечника (РПСНК) является одной из самых сложных проблем в абдоминальной хирургии. Диагностика осложнения крайне сложна, а принятие решения о повторном чревосечении затруднено ввиду наличия послеоперационных симптомов. В связи с этим возникает необходимость поиска и внедрения новых методов ранней диагностики и лечения больных с РПСНК.

На основании анализа результатов 6129 оперативных вмешательств, произведенных с 1984 по 1990 г., определены причины развития РПСНК, диагностическая ценность клинических и рентгенологических методов исследований, предложены способы диагностики и лечения больных с данным осложнением. Как видно из табл. 1, в 84 наблюдениях показанием к релапаротомии послужил спаечный илеус. Частота и причины возникновения РПСНК неодинаковы при различных заболеваниях, что обусловлено характером патологии, возрастом больных, состоянием иммунитета, объемом и травматичностью оперативного вмешательства. Особенно важным фактором, определяющим высокую летальность, является перитонит. В наших наблюдениях у подавляющего числа пациентов, подвергшихся релапаротомии, первичные операции выполнялись по неотложным показаниям.

Наиболее часто РПСНК отмечалась у больных, оперированных по поводу острой непроходимости кишечника (ОНК). При анализе причин развития РПСНК в данной группе больных установлена прямая зависимость частоты осложнения от своевременности поступления пациентов в стационар и выполнения оперативного вмешатель-

Таблица 1

Релапаротомии при РПСНК в основных группах больных

Заболевания	Число прооперированных	Релапаротомия
Острый аппендицит	2146	15 — 0,7% (3)
Заболевания печени, желчного пузыря и протоков, поджелудочной железы	1682	10 — 0,6% (3)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1176	15 — 1,3% (3)
Острая непроходимость кишечника	439	27 — 6,2% (3)
Травмы органов брюшной полости	324	4 — 1,2% (3)
Ущемление грыжи без признаков непроходимости кишечника	248	6 — 2,4% (2)
Неотложные гинекологические заболевания	114	7 — 6,1% (2)
Всего	6129	84 — 1,4% (19)

Примечание. В скобках указано число умерших больных.

ства. Так, во всех случаях послеоперационного спаечного илеуса первичная операция производилась более чем через 24 часа с момента заболевания при наличии разлитого перитонита. В 19 наблюдениях хирургическое вмешательство в стационаре необоснованно задерживалось, что ретроспективно объяснялось стертой клинической картиной (у 10), отказом от применения всего арсенала специальных методов исследования (у 6), неправильной интерпретацией рентгенологических данных (у 9). Из технических ошибок, допущенных при первой операции, следует отметить травматичность вмешательства, неполноценную санацию и неадекватное дренирование брюшной полости, невыполнение тщательного висцеролиза брюшной полости. Так, в 2 наблюдениях поводом для релапаротомии послужила непроходимость кишечника, вызванная спаечным процессом в его дистальных отделах. Не вызывает сомнения целесообразность устранения энтеростаза. В 5 случаях декомпрессия и интубация желудочно-кишечного тракта не проводились, тем самым паралитический илеус не был устранен, что в конечном итоге привело к развитию РПСНК. У одного больного причиной рецидива явился фибропластический процесс вокруг дренажной трубки, установленный между петлями тонкой кишки.

Релапаротомия по поводу РПСНК выполнена у 15 больных, ранее прооперированных по поводу острого аппендицита. При первичной операции у 7 больных был установлен гангренозный аппендицит, у 5— флегмонозный, у 3— катаральный. В 11 наблюдениях основное заболевание осложнилось развитием перитонита.

При детальном анализе четко выявляется ряд ошибок технического и тактического плана, приведших к развитию РПСНК. В первую очередь, это недооценка выраженности и распространенности перитонита и, как следствие этого, неполная санация и неадекватное дренирование брюшной полости. К тому же ведут небольшой по величине и сделанный в нетипичном месте разрез, использование местной анестезии при сложных аппендэктомиях. Только хорошая релаксация мускулатуры и достаточно широкий доступ позволяют провести полную санацию и свести до минимума травмирование брюшины, что является одной из причин образования спаек. Немаловажны также использование электроотсоса, лаваж брюшной полости неагрессивными растворами, тщательная перитонизация всех десерозированных участков кишечника, дренирование брюшной полости с помощью латексной и перчаточной резины.

Релапаротомия при РПСНК произведена у 10 больных, оперированных по поводу заболеваний печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Причиной развития РПСНК у 4 больных после холецистэктомии послужил спаечный процесс между петлей тонкой кишки и печенью, обусловленный тем, что оперирующие хирурги не выполнили гепатизацию ложа желчного пузыря. В остальных случаях спаечный илеус возник у пациентов со спаечной болезнью брюшины, оперированных по поводу острого холецистита и деструктивного панкреатита, осложненных разлитым перитонитом.

После хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки РПСНК возникла у 15 больных после резекции

желудка по Бильрот-I — у 2, резекции желудка по Бильрот-II—у 9, ушивания прободной язвы — у 2, селективной проксимальной ваготомии—у 2. Наибольшее число случаев РПСНК после резекции желудка по второму варианту мы связываем с тем, что этот вид оперативного вмешательства более травматичен и чаще выполняется у больных с высокими язвами желудка, нарушениями проходимости двенадцатиперстной кишки, трудно удалимыми дуоденальными язвами.

Причинами развития РПСНК у больных после грыжесечения были недостаточный висцеролиз (у 4), оставление во время операции невправимой грыжи при множественных послеоперационных вентральных грыжах (у 2).

Возникновение РПСНК у больных после операций по поводу неотложных гинекологических заболеваний, по нашему мнению, также чаще объясняется ошибками хирургов, допущенными при выполнении хирургических вмешательств: нерадикальностью операций, недостаточными санацией и дренированием, оставлением салфетки в брюшной полости.

Диагностика РПСНК крайне сложна и связана с решением ряда проблем как клинического, так и деонтологического характера. Главное значение приобретает дифференцировка между атонией желудочно-кишечного тракта, которая возникает у большинства оперированных больных, и наблюдается в течение трех дней, и нарушением пассажа, обусловленным механическими препятствиями, чаще всего спайками. В послеоперационном периоде всегда должна настораживать длительно продолжающаяся атония. Чрезвычайно важно динамическое наблюдение за пациентами и клинической симптоматикой, которая во много раз ценнее собранных лабораторных данных. Напряжение мышц брюшной стенки, болезненность при пальпации, частота и характер кишечной перистальтики, а также количество и состав выделяемого по назогастральному зонду содержимого, частота пульса и артериальное давление являются важнейшими критериями для оценки сложившейся ситуации и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При этом следует помнить, что интенсивная терапия, проводимая после операции, нивелирует основные проявления осложнений. Так, если при ОНК основным симптомом заболевания является боль в животе (100%), задержка отхождения газов и стула определяются в 80,7% наблюдений, а рвота — в 80,5%, то при РПСНК, согласно нашим данным, доминирует рвота (97%), боли носят диффузный характер и имеют место в 84% наблюдений, задержка отхождения газов и стула — в 44%.

При рентгенологическом исследовании органов брюшной полости чаши Клойбера обнаружены у 90% больных. Однако надо помнить, что образование чаш Клойбера в первые послеоперационные дни не является патологическим признаком. Значительное увеличение их при повторных снимках и соответствующей клинике, отсутствие воздуха в толстой кишке свидетельствуют о механической природе непроходимости. Послеоперационный илеус, за небольшим исключением,— это тонкокишечный илеус, так что вздутие толстой кишки с большей вероятностью исключает и РПСНК. Получить достоверную информацию и установить характер непроходимости можно при использовании методики зондовой контрастной энтерографии. Вместе с тем, как известно, не всегда удается провести зонд в двенадцатиперстную кишку. Тогда в таких случаях с помощью эндоскопа заводим катетер до связки Трейца и по нему инъецируем в тонкую кишку специально приготовленную контрастную массу. Эндоскопическая катетерная энтерография позволила нам в 100% наблюдений дифференцировать парез кишечника и механический илеус. У 8 больных проведена экстренная лапароскопия, во время которой правильный диагноз был установлен у 4.

Релапаротомии по поводу РПСНК в наших наблюдениях были выполнены в следующие сроки после первой операции: до 3 суток — у 11 больных, до 7— у 42, до 8— у 17, до 10—14 — у 14. Соответственно и летальность оказалась значительно выше у больных последней группы: 8 из 14 прооперированных умерли.

Повторные чревосечения были выполнены под эндотрахеальным наркозом. Целями операции, как и любого вмешательства, предпринятого по поводу непроходимости кишечника, являлись устранение препятствия и декомпрессия кишечника, санация и дре-

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств при РПСНК

Оперативные вмешательства	Число оперированных больных
Висцеролиз	9 (2)
Висцеролиз+открытая интраоперационная декомпрессия	9 (1)
Висцеролиз+назоеюнальная интубация	10 (2)
Висцеролиз+илеостомия	8 (3)
Висцеролиз+резекция различных сегментов тонкой кишки	6 (2)
Висцеролиз+резекция различных сегментов тонкой кишки+гастроинтестинальная интубация через гастростому	5 (1)
Висцеролиз+гастроинтестинальная интубация через гастростому	23 (2)
Висцеролиз+гастроинтестинальная интубация через гастростому+лапаростомия	14 (6)
Всего	84 (19 — 22,6%)

Примечание. В скобках указано число умерших больных.

нирование брюшной полости. Следует подчеркнуть, что во всех случаях РПСНК имел место сопутствующий перитонит, который в сочетании с паралитическим илеусом выступал одной из главных причин развития непроходимости. В большинстве наблюдений доступом служила широкая срединная лапаротомия, только у 5 пациентов был произведен парректальный разрез. Виды вмешательств представлены в табл. 2. Обязательным в ходе операции считаем проведение различных видов декомпрессии и интубации кишечника. Внутреннее дренирование — шинирование кишечника значительно улучшает результаты оперативных вмешательств. При этом интубация снижает кишечную гипертензию, позволяет хорошо опорожнять неперистальтирующий кишечник, нормализует кровообращение, обеспечивает функционально выгодное положение кишок, равнозначное интестинопликации, способствует раннему восстановлению моторики. Предпочтение при РПСНК отдаем проведению двухпросветного зонда через гастростому по Ю. М. Дедереру [1]. Именно при таком дренировании минимально число легочных осложнений. Кроме того, появляется возможность длительно (до 14 дней) сохранять зонд в просвете кишечника. После устранения причины непроходимости, источника перитонита, декомпрессии и интубации желудочно-кишечного тракта, санации брюшной полости проводили ультрафиолетовое лазерное (УФЛ) облучение париетальной брюшины и внутренних органов. У 9 больных во время операции в брюшной стенке устанавливали титановую гильзу и со второго дня после хирургического вмешательства выполняли лапароскопию с УФЛ облучением брюшной полости.

Особое место, по нашему мнению, в лечении РПСНК с сопутствующим разлитым гнойным перитонитом в терминальной стадии, обширным нагноением лапаротомной раны должна занимать лапаростомия. Во всех случаях выполнения данной операции больные поступали в хирургические отделения РКБ МЗ РТ по линии санитарной авиации в запущенном состоянии. В отличие от существующих методик, мы перемещаем большой сальник в верхний этаж брюшной полости, а при гастроинтестинальной интубации размещаем его вокруг гастростомы, тем самым освобождая доступ к кишечнику.

В послеоперационном периоде проводили коррекцию нарушений гомеостаза, включающую в себя интенсивную инфузионную терапию, гипербарическую оксигенацию, внутрисосудистую УФЛ, фотомодификацию крови, все виды стимуляции кишечника. Наибольшее количество неудовлетворительных исходов отмечено у тех больных, у которых операцию заканчивали формированием подвесной или концевой илеостомы. Из них в последующем 4 пациента перенесли релапаротомию ввиду прогрессирования перитонита. Наилучшие результаты были получены при сочетании висцеролиза с продленной интубацией кишечника через гастростому.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедерер Ю. М.* Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника.— М., 1971.

Поступила 17.01.94.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE COMISSURAL ILEUS

D. M. Krasilnikov

Summary

The dynamic observation and roentgenoendoscopic examinations are of importance in the diagnosis of postoperative comissural ileus. The decompression and prolonged intubation of intestine are obligatory in relaparotomy. The intensive therapy, all kinds of intestine stimulation including ultraviolet laser blood photomodification are necessary in the early period after relaparotomy.

УДК 617.55—001—02:617.553—003.215

ЗАБРЮШИННЫЕ ГЕМАТОМЫ ПРИ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЕ ЖИВОТА

А. Х. Давлетшин

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав.— проф. А. Х. Давлетшин) Казанского медицинского института

Многие вопросы диагностики, тактики и лечения травм живота, осложненных забрюшинными гематомами, являются серьезной и нерешенной проблемой неотложной хирургии. Летальность при этой патологии достигает 65,7 — 67,0% [3]. Причины неудовлетворительных исходов в значительной мере связаны с трудностью топической диагностики.

Целью работы являлась разработка новых эффективных методов диагностики и комплексных способов лечения забрюшинных гематом.

Для решения поставленных задач были выполнены эксперименты на 584 животных, проанализированы 200 актов судебно-медицинских вскрытий, 200 историй болезни пострадавших с закрытыми травмами живота, имеющих 3 уровня повреждений живота (брюшная стенка, брюшная полость, забрюшинное пространство). Прижизненное изучение микроциркуляции брыжейки тонкой кишки в условиях забрюшинных кровоизлияний показало, что сразу после формирования гематом преобладают изменения, связанные с острой кровопотерей (извитость капилляров, их редукция, раскрытие артериовенулярных шунтов). Наиболее выраженные нарушения во всех звеньях микроциркуляторного русла наблюдались на 3 — 4-е сутки течения забрюшинных гематом.

В процессе исследований биоэлектрической активности гладких мышц желудочно-кишечного тракта при забрюшинных гематомах выявлено нарушение двигательной функции желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок. Введение в забрюшинное пространство аутокрови животным в количестве 5% от массы тела приводило к угнетению моторной функции дигестивного тракта, что выражалось в снижении амплитуды медленных волн, урежении или отсутствии пиковых потенциалов. Установлена фазность действия новокаиновой блокады чревных нервов и симпатических стволов при забрюшинном кровоизлиянии. Непосредственно после ее выполнения наблюдали кратковременное торможение электробиопотенциалов дигестивного тракта. Улучшение моторной функции дигестивного тракта отмечалось на 35 — 40-й минутах после проведения блокады. Появление потенциалов действия в мышцах желудка и тонкой кишки служит доказательством патогенетического эффекта новокаиновой блокады на парез желудочно-кишечного тракта, развившегося в результате забрюшинной гематомы.

Фермент крови 5′-нуклеотидаза является индикатором поступления в кровоток клеточных мембран [2]. Результаты исследования активности 5′-нуклеотидазы в крови у собак с забрюшинной гематомой показали достоверное увеличение ее активности на 9-й день опыта ($P<0,02$). Повышение активности этого фермента сидетельствует о начале процессов рассасывания забрюшинного кровоизлияния, поэтому ее определение может служить тестом контроля за состоянием гематомы.

Морфологические и гистохимические исследования тканей живота выявили в них различные изменения. Наиболее значительными эти нарушения были при урогематомах. По срокам течения забрюшинные гематомы вызывали изменения в почках, мочеточниках, в тонкой кишке, квадратной мышце спины. Исследование источников забрюшинных гематом, путей и зон их распространения показало, что они зависят от топографоанатомического строения области травмы, синтопии его органов и особенностей нервно-сосудистых связей с другими областями, находящимися вне зоны повреждения. Кровь, вытекающая из травмированного кровеносного сосуда, не скапливается в отдельной полости, а пропитывает жировую клетчатку забрюшинного пространства. Это нашло подтверждение и в работах ряда ученых [1]. Имбибиция жировой клетчатки при забрюшинных гематомах осложняет поиски источ-

ника забрюшинного кровотечения и его ликвидацию.

Выявлены 4 типа забрюшинных гематом. При разрыве двенадцатиперстной кишки с повреждением отдельных панкреатодуоденальных сосудов возникали гематомы первого типа. Такие забрюшинные кровоизлияния напоминали по очертаниям серп, повторяя форму двенадцатиперстной кишки по ее вогнутой и выпуклой поверхностям. Забрюшинные гематомы при травме вогнутого края двенадцатиперстной кишки и повреждении верхней срединной панкреатодуоденальной артерии пропитывали ткани вогнутого края кишки и головку поджелудочной железы. Гематомы второго типа имели форму неправильного треугольника и наблюдались при разрыве поясничных вен, что вызывало имбибирование поясничного отдела симпатического ствола, паравазальной жировой клетчатки аорты и нижней полой вены. Такие кровоизлияния по жировой клетчатке распространялись в малый таз. Повреждения нижней полой вены, сосудов почечной ножки или почки вели к образованию гематом третьего типа продолговатой формы, а травма тел I — II поясничных позвонков — к четвертому типу гематом треугольной формы, распространявшихся в корень брыжейки тонкой кишки. Установлено, что причиной их формирования были травмы органов как верхнего, так и нижнего этажей брюшной полости.

Выявлены 3 группы забрюшинных гематом по их расположению относительно корня брыжейки поперечной ободочной кишки: гематомы выше корня (у 42%), ниже корня (у 33%) и тотальные забрюшинные кровоизлияния (у 25%). У 60 (75%) из 80 пострадавших с закрытыми травмами живота была проведена диагностическая лапаротомия, во время которой были обнаружены забрюшинные кровоизлияния, причем при сочетанной травме — у 40 (50%), множественной — у 21 (26,3%); у 19 (23,7%) были диагностированы изолированные забрюшинные кровоизлияния.

У 100 пациентов, находившихся в больнице скорой медицинской помощи и в хирургическом отделении 12-й горбольницы г. Казани, нами изучена клиническая информативность ультразвукового и электромиографического методов исследования для дифференциальной диагностики повреждений брюшной стенки, брюшной полости и забрюшинного пространства. У 70 из них были закрытые травмы живота с кровоизлиянием на трех уровнях — в переднюю брюшную стенку, брюшную полость и забрюшинное пространство. 30 пациентов составили контрольную группу. Эхограммы 20 (28,6%) больных с ушибами передней брюшной стенки показывали расширение мышечного комплекса и исчезновение характерных для мышц пиков. При внутрибрюшностеночных гематомах определялся высокоамплитудный патологический импульс, находящийся между эхосигналами, отраженными от передней и задней пластинок влагалища прямой мышцы. У 10 (14,3%) больных при ультразвуковом исследовании было выявлено внутрибрюшинное кровотечение, установленное по увеличению расстояния между париетальным и висцеральным листками брюшины.

Травма органов забрюшинного пространства была диагностирована у 40 (57,1%) пациентов, причем у 20 из них — забрюшинные гематомы и у 20— ушибы почек. При наличии околопочечной гематомы на эхограммах почка была представлена в виде овоидного образования темного цвета с наличием просветлений неправильной формы. Между импульсами, отраженными от передней и задней поверхностей почек при гематоме, отмечалось появление высокоамплитудного патологического импульса. Из 20 пострадавших с забрюшинными гематомами 15 (75%) человек были прооперированы. 5 (25%) — получили консервативное лечение.

Информативность электромиографического метода исследована у 40 пациентов, у 20 из них была травма органов забрюшинного пространства. У здоровых людей выявлено отсутствие фоновой активности в параспинальных мышцах. При кровоизлияниях в этих мышцах наблюдалась биоэлектрическая активность. В результате применения функциональных нагрузок (подъема головы, ног) установлена неравномерность вовлечения мышц в произвольные двигательные акты, которая на электромиограммах проявлялась асимметрией электрической активности справа и слева, положенной в основу диагностического теста.

Использование для обработки миограмм логарифмического коэффициента асимметрии позволило избежать излишнего загромождения результатов. Логарифмический коэффициент вычисляли по формуле $K = 10\frac{Ап}{Ал}$, где Ап — средневыпрямленное значение электрической активности правой стороны тела, Ал — то же, но левой стороны. При отсутствии асимметрии электрической активности мышц справа и слева это отношение было равно единице ($\frac{Ап}{Ал} = 1$). Величину отклонения от единицы в ту или другую сторону выражали в процентах. Вызванная электрическая активность справа и слева у пострадавших характеризовалась значительной асимметрией. Направление асимметрии электрической активности, возникающей при напряжении параспинальных мышц (подъеме головы) сохранялось и при субмаксимальном напряжении (подъеме ног). Электромиографическое исследование занимало 5 — 6 минут. Результаты исследования реакции параспинальных мышц на травму органов забрюшинного пространства регистрировались автоматически на табло частотомера-хронометра Ф-5041. Информативность метода, по нашим данным, равняется 70%.

Применение традиционных методов, основанных на клинических признаках, способствовало правильной диагностике уровня травмы живота у 70,0±10,5% пострадавших, явилось причиной ошибок — у 30,0±10,5%.

Сравнительное изучение результатов комплексных неинвазивных методов диагностики и данных учреждений за период, предшествующий внедрению результатов настоящей работы, показало высокую информативность новых методов. Правильный топический диагноз кровоизлияний в переднюю брюшную стенку, брюшную полость, забрюшинное пространство был установлен у 98% пострадавших. Количество диагностических ошибок уменьшилось с 30,0±10,5 до 7,1±3,2% ($P < 0,05$).

Итак, объем и зона распространения забрюшинного кровоизлияния зависит от области расположения источника кровотечения и степени развития околоорганной жировой клетчатки. Забрюшинные гематомы в остром периоде вызывают микрогемолимфодинамические нарушения с образованием диссеминированных микронекрозов в почках, мочеточниках и окружающей клетчатке с последующим формированием рубцового процесса. Нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта характеризуются фазностью течения. Новокаиновая блокада чревных нервов и симпатических стволов в условиях раннего ее применения является эффективным методом профилактики и лечения пареза кишечника при забрюшинных гематомах. При забрюшинной гематоме на 7 — 15-й дни ее образования возникает достоверное увеличение в крови активности 5′-нуклеотидазы, что можно использовать для контроля процесса рассасывания кровоизлияния ($P < 0,01$). Применение комплексного обследования пострадавших с забрюшинными кровоизлияниями с включением неинвазивных методов (ультразвука, электромиографии) улучшает топическую диагностику гематом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Астапенко В. Г.* Справочник по неотложной хирургии.— Минск, 1985.
2. *Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Латфуллин И. А.*//Кардиология.— 1981.— № 6.— С. 47 — 49.
3. *Марков И. Н., Алпаидзе Б. Н.*//Хирургия.— 1986.— № 11.—С. 74 — 79.

Поступила 18.01.94.

RETROPERITONEAL HEMATOMAS IN CLOSED INJURY OF THE ABDOMEN

A. Kh. Davletshin

Summary

The origins, pathes and zones of the propagation of retroperitoneal hematomas and their effect on the motor function of digestive tract are studied in the experiment and in clinic. The combined uninvasive methods of the diagnosis of abdomen injury depth (abdominal wall, abdominal cavity, retroperitoneal space), the methods of prophylaxis and treatment of enteropareses developing in retroperitoneal hemorrhages are proposed.

УДК 616.613—003.7—08

ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ЛИТОТРИПСИЯ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

М. Э. Ситдыкова, Э. Н. Ситдыков, Н. А. Майорова

Урологическая клиника (зав.— акад. АНТ, проф. Э. Н. Ситдыков) Казанского медицинского института

В настоящее время только 5% камней почек удаляется путем классического хирургического вмешательства, причем в основном у больных с нефролитиазом, вызывающим обструкцию верхних мочевых путей и снижение функции почек, что требует, в свою очередь, хирургической коррекции. Наиболее прогрессивным способом удаления камней из мочевых путей у большинства больных в последние годы является экстракорпоральная литотрипсия [2, 3], проводимая на литотрипторах с различной природой генерации ударных волн [4 — 6].

В нашей клинике экстракорпоральную пьезоэлектрическую литотрипсию (ЭПЛ) выполняют на оборудовании фирмы «Вольф» в течение 4 лет на литотрипторе второго поколения «Пьезолит-2300». С июля 1993 г. в эксплуатацию запущен «Пьезолит-2500 · 10»— литотриптор третьего поколения, оснащенный двойной системой локализации конкрементов (ультразвук+рентген), что позволяет обеспечить точность наведения и контроля за процессом фрагментации камня при любой его локализации в мочевой системе. Для генерации ударных волн используют пьезоэлектрический эффект.

За указанный период на «Пьезолите-2300» проведено 1724 сеанса у 777 больных различного возраста. В общее число перенесших эту процедуру вошли больные с размерами камней до 30 мм и 16 пациентов с коралловидными камнями. Пьезоэлектрическая литотрипсия у них оказалась также эффективной, хотя им потребовалось большее количество сеансов, отсюда и среднее их число, приходящееся на одного больного, оказалось равным 2,2.

Камни локализовались чаще в чашечно-лоханочной системе (607). У 29 больных камни находились в лоханочно-мочеточниковом сегменте, у 14 — в верхней трети мочеточника. У 74 пациентов камни были множественными, у 48 — рецидивными. Лечение методом экстракорпоральной литотрипсии проведено 11 больным с камнями аномальных почек (подковообразных — у 2, удвоенных — у 6, дистопированных — у 3) и у 13 больных с единственной функционирующей почкой. 9 больным литотрипсия была выполнена в ближайшем послеоперационном периоде через 15 — 20 дней после пиело- и нефролитотрипсии по поводу неудаленных фрагментов, 17 — амбулаторно (размеры камней у них не превышали 10 мм).

Эффект разрушения камня контролировался началом отхождения фрагментов или песка. У всех больных в ближайшие дни после литотрипсии проводился ультразвуковой или рентгеновский контроль через 24 — 48 часов с целью своевременного выявления обструкции мочевых путей и возможных осложнений — гематом. Результаты лечения оценивали в сроки от 2 недель до 3 месяцев после последнего сеанса. Критериями эффективности дробления считали измельчение камня или образование фрагментов менее 3 мм в диаметре.

Среди осложнений пьезоэлектрической литотрипсии следует отметить субкапсулярную гематому, которая возникла у 5 больных, и по сроку приходилась на первый год использования метода экстракорпоральной литотрипсии в лечении мочекаменной болезни в нашей клинике. В последующем этого осложнения мы не наблюдали. Один из 5 больных с субкапсулярной гематомой был прооперирован, 2 — произведены пункция гематомы и ее дренирование, у остальных эффективной оказалась консервативная терапия. Анализ возможных причин этого осложнения показал, что у 3 пациентов гематома возникла в результате кратковременного воздействия ударной волны максимальной силы. Все пациенты были в возрасте старше 50 лет, а поэтому не исключаем связи частоты возникновения этого осложнения с возрастными изменениями сосудистой

Показатели ферментативной активности в процессе лечения методом ЭПЛ

Активность ферментов, нкат/л	Контроль	Сроки исследований		
		сразу после ЭПЛ	через 1 ч после ЭПЛ	через сутки после ЭПЛ
АЛТ	340,1±43,3	434,4±125,0	303,4±108,4	293,4±15,0
Р		≤0,1	≤0,1	≤0,1
АСТ	330,1±56,7	435,8±66,8	421,8±139,2	380,7±37,8
Р		≤0,1	≤0,1	≤0,1
Г-ГТ	440,1±136,7	502,6±185,0	477,8±180,0	645,8±163,0
Р		≤0,1	≤0,1	≤0,01
ЛДГ	9668,6±1837,0	11530,6±2597,2	9798,6±1957,1	
Р		≤0,1	≤0,1	

стенки. С целью профилактики возникновения гематомы как осложнения в процесе литотрипсии необходимо выбирать более щадящий режим работы у пациентов старшего и преклонного возраста, а нарушения свертываемости крови считать противопоказанием для литотрипсии.

Предполагая, что пьезоэлектрический импульс в какой-то мере может травматично воздействовать на паренхиму почки, мы провели сравнительный анализ изменений активности таких цитоплазматических ферментов, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глютамилтрансфераза (Г-ГТ), лактатдегидрогенеза (ЛДГ). Согласно литературным данным [1], увеличение активности этих ферментов в сыворотке крови свидетельствует о повреждении клеток и зависит от скорости их пролиферации. Активность указанных ферментов у 30 больных исследована на автоматизированном биохимическом анализаторе «Синхрон СХ5» фирмы «Бекман». Анализ результатов, полученных сразу после сеанса, через час, через сутки после лечения (см. табл.) не выявил достоверных изменений активности указанных ферментов и свидетельствует о малой травматичности процедуры. Транзиторная гематурия, возникающая после сеанса литотрипсии у 95% пациентов, исчезала в течение первых суток и не расценивалась нами как осложнение.

Из осложнений наиболее часто наблюдалась почечная колика (67%), устранявшаяся медикаментозно либо путем катетеризации или установления стента. При камнях больших размеров проводилось дооперационное дренирование верхних мочевых путей.

«Каменная» дорожка была выявлена у 47 больных, из них 34 произведена эндоскопическая ультразвуковая уретеролитотрипсия с уретеролитоэкстракцией. Использование литотриптора «Пьезолит-2500 · 10» значительно облегчало лечение таких больных. Экстракорпоральная уретеролитотрипсия у 11 больных с «каменной» дорожкой оказалась успешной во всех случаях. В большинстве случаев «каменная» дорожка локализовалась в тазовом отделе мочеточника, в связи с этим литотрипсию выполняли в положении больного на животе. Только в 3 случаях «каменная» дорожка находилась в средней трети мочеточника. Метод экстракорпоральной уретеролитотрипсии эффективен и у больных с почечной коликой (у 4), особенно в тех случаях когда консервативные мероприятия недостаточны для ликвидации обструкции. Для облегчения отхождения фрагментов камня всем больным с «каменной» дорожкой и камнями мочеточников после уретеролитотрипсии проводили звуковую стимуляцию мочеточников аппаратом «Интрафон». Обострение хронического пиелонефрита после ЭПЛ осложнило течение послеоперационного периода у 9,7% больных.

Профилактика и лечение воспалительного процесса в почках осуществлялись с учетом состояния верхних мочевых путей и бактериологического исследования мочи до ЭПЛ. Предварительному анализу на бактериурию подвергнуты результаты обследования аппаратом «Авантаж» (фирма «Эббот») 30 больных. У 8 (26,7%) больных бактериурия отсутствовала, у 10 (33,3%) — выявлена в количестве от 10^5 до $5 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, у остальных 12 — не превышала 10^4 КОЕ/мл. Спектр микрофлоры характеризовался следующим образом. У 59,1% больных

монокультура была представлена грамотрицательными бактериями семейства Enterobacteriaceae, среди которых Escherichia coli составляли 27,3%, группа протеев — 31,8% (Proteus mirabilis, P. vulgaris, P. providencia, Klebsiella pneumoniae — 4,5%). Кокковая флора включала S. epidermidis (13,6%) и Str. faecalis (4,5%), неферментирующие грамотрицательные бактерии Ps. aeruginosa [1] и Acinetobacter calcoaceticus [1]. В 18,3% случаев имели место ассоциации микрофлоры, в основном двухкомпонентные. Определение чувствительности к антибиотикам позволило провести адекватную терапию в течение одной — двух недель и уменьшить возможность возникновения осложнений в послеоперационном периоде.

Лечение мочекаменной болезни методом экстракорпоральной пьезоэлектрической литотрипсиии оказалось эффективным у 93% больных. Рецидивы возникли у 7 пациентов. На результаты ЭПЛ оказывает влияние химический состав камня: труднее поддаются дроблению оксалаты. При уратных камнях почек литотрипсию следует сочетать с литолитической терапией. Все 7 пациентов пренебрегли профилактической терапией в амбулаторных условиях после успешно выполненной ЭПЛ.

По нашему мнению, лечение методом экстракорпоральной литотрипсии должно проводиться в урологических центрах и клиниках, оснащенных литотрипторами различного типа воздействия и современным эндоскопическим оборудованием, комплексное использование которого позволяет значительно облегчить лечение мочекаменной болезни и снизить число возможных осложнений.

Хирургическое лечение заболевания следует проводить лишь при наличии противопоказаний и неэффективности ЭПЛ. Диспансерное наблюдение больных после ЭПЛ, ультразвуковой контроль-мониторинг раз в полгода обеспечат своевременное выявление рецидивов и адекватность их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голубчиков В. А., Авдейчук Ю. И., Гарилевич Б. А. и др.* Материалы VI Всесоюзного съезда урологов.— М., 1990.
2. *Лопаткин Н. А., Мартов А. Г., Дзеранов Н. К. и др.* Тезисы I Российского симпозиума по дистанционной литотрипсии в урологии.—М., 1992.
3. *Тиктинский О. Л.* Материалы IV Всесоюзного съезда урологов.— М., 1990.
4. *Coulange C. et al.*//Ann. Urol.— 1989.— Vol. 23.— P. 430—432.
5. *Gleeson M. J., Grifth D. P.*//Brit. J. urol.— 1989.— Vol. 64.— P. 329—332.
6. *Folberth W.*//Europ. Urol.— 1990.— Vol. 17.— P. 51—57.

Поступила 17.01.94.

PIEZOELECTRIC LITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

M. E. Sitdykova, E. N. Sitdykov, N. A. Maiorova

Summary

The experience of the treatment of patients with urolithiasis by means of extracorporeal piezoelectric lithotripsy using the equipment of the «Wolf» firm — the «Piezolith-2300» and «Piezolith-2500·10» apparatuses is generalized. The nature and reasons of few complications are studied, the nontraumatism of the method is proved. The application of this method is efficient in 93% of the patients. The surgical treatment should be performed only with contraindications and inefficacy of extracorporeal piezoelectric lithotripsy.

УДК 615.825:612.42

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Ю. Е. Микусев

Кафедра неврологии, лечебной физкультуры, врачебного контроля и рефлексотерапии (зав.— проф. Э. И. Богданов) Казанского медицинского института

Определение роли и функции различных систем при адаптации организма к мышечной деятельности как к одному из мощных и эволюционно древних факторов внешней среды давно привлекает внимание исследователей. В то же время реакция лимфатической системы (ЛС), которая является неотъемлемой составной частью сердечно-сосудистой системы и участвует в процессах обеспечения постоянства внутренней среды организ-

ма, до настоящего времени не изучалась достаточно глубоко и целенаправленно в условиях воздействия на организм физических нагрузок. Поскольку сокращение скелетной мышцы, а тем более интенсивная мышечная деятельность вызывают определенное «возмущение» в физиологических системах, то вполне закономерно встает вопрос о роли и функции ЛС в срочной и долговременной адаптации организма к физическим нагрузкам.

Данное исследование преследовало следующие задачи:

1) изучить особенности изменений лимфодинамики, микролимфоциркуляции нетренированного и тренированного (адаптированного к интенсивным физическим нагрузкам) организма при физических нагрузках (ФН) различной интенсивности;

2) выявить зависимость уровня физической работоспособности от состояния лимфоциркуляции;

3) определить участие ЛС в регуляции белкового, ферментного и электролитного гомеостаза нетренированного и тренированного организма;

4) выяснить участие ЛС в нейрогуморальном обеспечении процесса адаптации организма к ФН.

Исследования в остром и хроническом экспериментах проводили на 89 собаках, 200 белых крысах и 100 морских свинках. Однократную ФН на собак дозировали бегом на тредбане в течение 60 минут со скоростью 15 км/ч, а на крыс и морских свинок — плаванием в ванне. Физическую тренировку достигали воздействием ФН 5—6 раз в неделю в течение 3 месяцев. Лимфу получали путем канюлирования грудного лимфатического протока в шейном отделе с использованием Т-образных канюль, а также по методике, описанной М. М. Миннебаевым и соавт. [1]. О состоянии центральной лимфодинамики судили по количеству лимфы, выделяющейся из грудного лимфатического протока за единицу времени с учетом массы тела животного. Микролимфоциркуляцию изучали методом витальной микроскопии микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки крыс. Полученный экспериментальный материал подвергали статистической обработке на ПЭВМ IBM PC/XT с помощью прикладного пакета статистических исследований фирмы «МКС+».

Исследования показали, что мышечная деятельность сопровождается значительными изменениями в процессах лимфообращения, микролимфоциркуляции, биохимическом составе лимфы. В условиях однократной ФН у нетренированных собак происходит постепенное увеличение скорости лимфотока более чем на 100% уже в первые 20—25 минут бега. На 40-й минуте скорость лимфотока достоверно выше по сравнению с данными при покое, после этого происходит постепенное его уменьшение к концу исследования (55—60 минут бега). В восстановительном периоде имеет место вторичное увеличение скорости лимфотока. Ускорение лимфотока при мышечной работе является следствием увеличения площади капиллярной фильтрации, фильтрационного давления и объема интерстициальной жидкости. В этих условиях ЛС, отводя избыток капиллярного фильтрата, непосредственно участвует в нормализации гидростатического давления в интерстициальном пространстве. Повышение транспортной функции ЛС одновременно сопровождается стимуляцией и резорбционной функции. Увеличивается резорбция жидкости и плазменных белков из межклеточного пространства в корни ЛС. Выводя из тканей избыток жидкости при перераспределении ее в пределах внеклеточного пространства, ЛС создает условия для нормального осуществления, транскапиллярного обмена и ослабляет действие быстрого увеличения объема интерстициальной жидкости на клетки, выступая в качестве своеобразного демпфера. Способность ЛС как удалять, так и частично депонировать жидкость и белки, покидающие кровеносные капилляры, является важным звеном в механизме регуляции объема плазмы в условиях мышечной деятельности.

У собак, предварительно адаптированных к ежедневным интенсивным ФН, в ответ на стандартную нагрузку наблюдаются более выраженные изменения лимфоциркуляции: во-первых, максимальное ускорение лимфотока уже в первые 5—8 минут бега, во-вторых, относительная стабильность величины лимфотока вплоть до 55—60 минут бега, в-третьих, постепенное (без фазовых колебаний по сравнению с нетренированными) уменьшение ско-

рости лимфотока до исходных величин в восстановительном периоде. Кроме того, при выполнении ФН у собак этой группы не отмечается выраженных признаков утомления. Можно считать, что формирование определенного типа лимфоциркуляции тренированного организма — это направленный процесс долговременной адаптации лимфатического русла к интенсивным и длительным ФН.

Однократная ФН различной продолжительности также сопровождается выраженными изменениями в микролимфоциркуляции. Так, после 30-минутного плавания обнаруживается ускоренный лимфоток. Увеличивается число сокращающихся лимфатических капилляров, повышается сократительная активность клапанов лимфатических микрососудов до 16—17 в 1 мин (в норме —7—10 сокращений в 1 мин). Контуры лимфатических сосудов сохраняются прямолинейными. Прослеживаются лимфатический капилляр, лимфатический посткапилляр. Можно отметить тесную близость лимфатических капилляров и посткапилляров к посткапиллярным венулам и собирающим венулам. После 60-минутного плавания расширяются лимфатические капилляры и посткапилляры, повышаются сократительная активность клапанов и частота перистальтических движений стенок лимфатических микрососудов. По мере нарастания физического утомления сокращения стенок лимфатических микрососудов становятся асинхронными, появляются аритмичные сокращения. После 150-минутного плавания возникают извитость и выраженная дилатация лимфатических микрососудов, уменьшаются сократительная активность клапанов и частота перистальтических движений стенок лимфатических сосудов. В лимфатических микрососудах появляется много форменных элементов крови. Плавание до потери способности держаться на воде приводит к выраженным изменениям контуров лимфатических микрососудов, мешковидным расширениям. Ток лимфы совершает «маятникообразные» движения. Клапаны лимфатических сосудов полуоткрыты. Сократительные движения стенок лимфатических микрососудов отсутствуют или крайне редки (0—2 в 1 мин).

Изучение реакции системы микролимфоциркуляции предварительно тренированных животных в ответ на ФН показало, что структурная дезорганизация аппарата микролимфоциркуляции у них наступает значительно позже. Иными словами, предварительная тренировка значительно задерживает момент наступления микролимфоциркуляторной недостаточности.

Адекватная резорбционная и транспортная функции ЛС в условиях интенсивной мышечной деятельности являются необходимыми условиями для обменных процессов и способствуют коррекции нарушенных показателей гомеостаза, играют важную роль в предотвращении метаболических и функциональных расстройств в организме. Это подтверждают результаты серий экспериментов по определению физической работоспособности в условиях предварительной перевязки грудного лимфатического протока, которое приводило к резкому снижению физической работоспособности с последующим постепенным и длительным (более одного месяца) ее восстановлением. Данный факт, по-видимому, можно объяснить компенсаторной перестройкой архитектоники лимфатических капилляров и сосудов. Эта компенсаторно-приспособительная реакция направлена на увеличение резорбционной поверхности лимфатического русла и улучшение его дренажной функции. ЛС обладает выраженной способностью перестраиваться и приспосабливаться для работы в новых условиях, а эндотелий лимфатических капилляров — большой пролиферативной способностью.

ФН различной интенсивности приводит к нарушению гематолимфатического баланса в содержании белков. Однократная ФН сопровождается уменьшением содержания общего белка в лимфе грудного протока, повышением альбумин-глобулинового коэффициента и абсолютного количества транспортируемого лимфой в общую циркуляцию белка за единицу времени (за счет увеличения скорости лимфотока). В тренированном организме усиливается адаптационный синтез белков.

Изучение содержания ферментов (лактатдегидрогеназа, альдолаза, аланиновая и аспарагиновая трансаминаза) в лимфе и крови показало, что при ФН ферментная система жидкостей организма реагирует быстро и однонаправленно — наблюдается повыше-

ние активности всех изученных ферментов. Гиперферментемия свидетельствует о повышении проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран и гистогематических барьеров. Показатели активности ферментов в крови во многом определяются состоянием транспортной функции и ЛС. Кроме того, ЛС принадлежит существенная роль в перераспределении и транспорте электролитов при ФН. Уровни калия, натрия, кальция в лимфе при ФН изменяются однонаправленно — они увеличиваются. Эти изменения наступают только после продолжительной ФН. Лимфоциркуляторная недостаточность при ФН приводит к нарушению водно-электролитного гомеостаза.

При исследовании содержания кортикотропина и кортизола в лимфе и крови нетренированного и тренированного организмов было установлено, что предварительная физическая адаптация собак к интенсивным нагрузкам сопровождается повышением функциональной устойчивости гипофизарно-адренокортикальной системы. Это явление имеет тесную корреляцию с данными лимфодинамики. Кроме того, выявлено инициальное значение катехоламинов и трофотропных аминов (гистамин, серотонин) в изменениях лимфодинамики, микролимфоциркуляторного русла при ФН. Наблюдаемые нарушения баланса биогенных аминов в лимфе могут явиться одной из возможных причин, лежащих в основе физического утомления. Указанные данные дают важную информацию об участии ЛС в нейрогуморальном обеспечении процесса адаптации к ФН и восстановления организма после интенсивной мышечной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Миннебаев М. М., Микусев Ю. Е., Бахтиозин В. Ф.*//Пат. физиол.— 1982.—№ 1.— С. 70 — 71.

Поступила 17.01.94.

ROLE OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN PHYSICAL LOADS

Yu. E. Mikusev

Summary

The data of the role and function of the lymphatic system in muscular activity are presented. The adequare resorptional and transport functions of the lymphatic system in conditions of physical loads provide the correction of homeostasis indices.

УДК 616.29.93:614.42

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ГОМЕОСТАЗ ПРИ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

Ф. И. Мухутдинова

Кафедра патологической физиологии (зав.— проф. М. М. Миннебаев) Казанского медицинского института

Лимфатическая система, являясь связующим звеном всех жидких сред организма, играет важную роль в поддержании гомеостаза. Исследованиями Казанской школы лимфологов под руководством проф. М. М. Миннебаева установлено, что биохимический состав лимфы является ранним показателем нарушения проницаемости гемо-лимфатических барьеров, а дисфункция лимфатической системы— существенным компонентом качественных и количественных сдвигов обмена при типических патологических процессах и экстремальных состояниях [3].

Однако до настоящего времени остаются предметом домыслов мера участия и характер изменений специфических функций лимфатической системы при лихорадочной реакции (ЛР) в общепатологическом плане. В то же время известно, что при ЛР развиваются разнообразные нарушения обмена вещества: расстройства транспорта веществ через гистогематические, клеточные и внутриклеточные мембраны, элиминация токсических для клеток метаболитов, кислых эквивалентов, лизосомальных ферментов и т. д. [1, 2].

Нашими исследованиями показано, что при ЛР и в постлихорадочном периоде в лимфатической системе происходят функциональные, биохимические, цитологические и морфологические изменения, характеризующие проявление защитно-приспособительных реакций, с одной стороны, и про-

цессов повреждения — с другой. Установлено, что характерной реакцией лимфообращения при лихорадке является ускорение лимфотока, биологический смысл которого заключается в сохранении оптимальных условий для обменных процессов в межклеточных пространствах. Однако при развитии лихорадочной реакции, несмотря на увеличение скорости лимфотока по главным лимфатическим коллекторам, создаются предпосылки к возникновению недостаточности процессов лимфоциркуляции. При нарушении функции нейроэндокринной системы изменяются и процессы резорбции лимфатическими сосудами, их тонус и сократительная способность. Если учесть освобождение биологически активных веществ, кининов, токсический эффект продуктов обмена веществ, наличие предпосылок нарушения лимфообращения становится вполне понятным. В свою очередь, последние могут явиться важным звеном в патогенезе изменений состава крови, нарушений обменных процессов на уровне микроциркуляторного русла.

В свете изложенного встает вопрос о целенаправленной стимуляции процессов лимфообращения при ЛР. Проведенные в этом направлении исследования показали, что широко используемый в практике антипиретик анальгин обладает выраженной способностью стимулировать лимфообращение при ЛР. ЛР сопровождалась существенными изменениями в микролимфоциркуляции: увеличивалось число сокращающихся лимфатических сосудов и клапанов, возрастала их сократительная активность, что обеспечивало ускорение лимфотока. С увеличением продолжительности лихорадки сокращения становились асинхронными, имели место «пачечные» сокращения, за которыми следовали фазы длительного покоя, появлялись двухфазные сокращения. В большинстве сосудов наблюдалось увеличение скорости лимфотока, имело место скопление форменных элементов крови в просвете лимфатических микрососудов и в карманах клапанов; лимфа содержала много эритроцитов. При длительной ЛР наряду с этим наблюдались стаз лимфатических микрососудов, множественные перилимфатические кровоизлияния и экстравазаты, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудов.

Итак, при ЛР происходят существенные изменения в микролимфоциркуляции, характеризующие как процесс ее адаптивной перестройки, который проявляется возрастанием сократительной активности стенки и клапанов лимфатических микрососудов, так и повреждения. Последнее сопровождается развитием в лимфососудах двух типов патологических реакций — спастического и паралитического, которые особенно выражены при длительной лихорадке.

Комплексное изучение сравнительной динамики в лимфе и крови компонентов калликреин-кининовой, протеолитической и антипротеолитической систем показало, что изменения в их активности при ЛР носят целостный характер и наблюдаются во всех звеньях гуморального транспорта — как в крови, так и в лимфе, что указывает на тесную взаимосвязь и единство изученных систем. В зависимости от длительности ЛР выделены четыре типа ответных реакций кининовой системы лимфы и крови.

I тип — пропорциональная активация калликреин-кининовой системы, которая характеризует сохранение биохимического равновесия в самой системе и может рассматриваться как компенсаторная реакция. Она проявляется в снижении содержания кининогена, прекалликреина, увеличении активности калликреина, кининаз, повышенном образовании кининов.

II тип — активация кининовой системы с качественным нарушением соотношения ее компонентов (одновременно со снижением содержания прекалликреина и кининогена уменьшается и активность калликреина), свидетельствующая о «поломке» регуляторных связей в этой системе, переходе физиологических реакций в патогенетические.

III тип — сочетание II типа с некоторым истощением калликреин-кининовой системы и внутрисистемных механизмов компенсации усиленного кининообразования и частичным восстановлением кининогенеза (увеличение уровня кининогена, снижение антипротеолитической активности и содержания ингибиторов протеиназ).

IV тип — развитие дефицита основных компонентов кининовой системы в результате снижения интенсивности кининообразования. Об этом свидетельствует уменьшение содержания

всех компонентов кининовой и антипротеолитической систем, особенно выраженное в лимфе.

ЛР в организме сопровождалась гиперферментемией и повышением содержания энзимов в лимфе, которое было большим по величине и сохранялось дольше, чем в крови, что указывает на важную роль лимфатической системы в транспорте ферментов с места их высвобождения в общую циркуляцию.

Обменные процессы в организме сопряжены с образованием продуктов токсического действия на клеточном и интерстициальном уровнях. В естественных условиях повреждающее действие их на структуры и функции тканей не реализуется, так как они резорбируются и отводятся лимфатической системой в общую циркуляцию. Наши данные по сравнительному изучению динамики небелковых азотистых компонентов в биологических жидкостях свидетельствуют о том, что при ЛР эвакуаторно-транспортная функция лимфатической системы по отношению к этим соединениям существенно повышается. В то же время при длительной лихорадке, в результате избыточного образования токсических метаболитов и развития функциональной, резорбционной и транспортной недостаточности лимфатической системы (несмотря на определенную интенсификацию лимфообращения), токсичность центральной лимфы резко возрастает, хотя барьерно-фильтрационная функция подколенного лимфоузла независимо от продолжительности ЛР сохраняется.

Известно, что клеточный состав лимфы является интегрирующим показателем функционального состояния лимфоидной ткани, во многом предопределяющим специфическую и неспецифическую резистентность организма, поскольку лимфатическая система резорбирует, депонирует, транспортирует свое содержимое в кровь, обезвреживая и «анализируя» его в лимфатических узлах. ЛР сопровождается количественными и качественными сдвигами в клеточном составе центральной лимфы, афферентной и эфферентной лимфы подколенного лимфатического узла. После кратковременной лейкопении, содержание лейкоцитов во всех видах лимфы увеличивается, снижается процент малых и средних лимфоцитов и увеличивается содержание малодифференцированных клеток лимфоидного ряда — больших лимфоцитов, пролимфоцитов и бластных форм. Эти изменения особенно выражены после продолжительной лихорадки и, вероятно, связаны с повышением сосудистой проницаемости и интенсификацией лимфотока в лимфоузле, усилением рециркуляции лимфоцитов вследствие повышения кровотока через узел и усиленной миграцией лимфоцитов крови через эндотелий посткапиллярных венул в паренхиму узла, а затем в лимфу.

ЛР вызывает многообразные морфофункциональные изменения в лимфоузлах. В первую очередь, это относится к реакции синусов лимфоузлов, которая проявляется в увеличении их просвета, что свидетельствует о повышении транспортных возможностей органа и расценивается как реакция, сопровождающаяся возрастанием лимфотока через них. Эти изменения способствуют усилению дренируемости тканей организма, необходимой для очищения их от продуктов распада клеток и неклеточных структур. При развитии ЛР прослеживается явление динамической стереотипии лимфоузлов в ответ на воздействие дестабилизирующих факторов: наблюдаются гиперплазия лимфоидного вещества с возрастанием числа лимфоцитов и малодифференцированных лимфоидных клеток в фолликулах и паракортикальной зоне, увеличение ширины последней, гиперплазия мякотных тяжей, признаки макрофагальной реакции. Итак, в целом совокупность выявленных изменений в лимфоузлах при ЛР можно охарактеризовать как преимущественное проявление повышения их функциональной активности, имеющее адаптивный характер и направленное на возрастание напряженности клеточного и гуморального иммунитетов.

Таким образом, изменения функций организма (как приспособительного характера, так и повреждения) при ЛР распространяются и на лимфатическую систему — ее резорбционную, транспортную и барьерно-фильтрационную функции. Освобождая внутреннюю среду организма от избытка ферментов, биологически активных веществ, продуктов обмена, токсинов и постоянно пополняя запасы лимфоцитов, лимфатическая система принимает активное участие в поддержании

гомеостаза при ЛР. При этом одним из путей восстановления нарушенных показателей гомеостаза и улучшения обменных процессов в межклеточных пространствах является целенаправленная стимуляция лимфообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Atkins E.*//Rev. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 10.— P. 190.

2. *Cooper K. E.*//Ann. Rev. Neurosci.— 1987.— Vol. 10.— P. 297—324.

3. *Minnebaev M. M. et al.*//Constituent congress inter. society for pathophysiology.— Moscow, 1991.— P. 333.

Поступила 17.01.94.

LYMPHATIC SYSTEM AND HOMEOSTASIS IN FEVERISH REACTION

F. I. Mukhutdinova

Summary

The changes of organism functions of adapted nature as well as disturbance in feverish reaction are extended to the lymphatic system — its resorptional, transport and barrier-and-filtration functions. The lymphatic system is involved in maintaining homeostasis in fever, freeing the internal medium of the organism from an excess of enzymes, biologically active substances, metabolic products, toxins and supplementing the lymphocyte supplies constantly. The stimulation of flow of lymph is one way of the recovery of disordered homeostasis indices and improvement of metabolic processes in intercellular spaces.

УДК 616.316—006.6—07

ГИСТОГЕНЕЗ АДЕНОЛИМФОМЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Н. Ш. Шамсутдинов

Кафедра патологической анатомии (зав.— проф. Н. Ш. Шамсутдинов) Казанского медицинского института

Аденолимфомы по частоте наблюдений являются второй опухолью после плеоморфной аденомы слюнных желез. Противоречивость во взглядах на многие аспекты морфо- и гистогенеза, отсутствие работ с применением современных методов иммуноморфологии послужили для нас поводом для углубленного изучения аденолимфом.

В основу работы положены исследования операционного материала от 48 лиц в возрасте от 10 до 70 лет, прооперированных по поводу аденолимфом. Опухоль обнаружена у 18 мужчин и 30 женщин. Частота ее среди опухолей слюнных желез составила 10,5%.

Полученный во время операции материал помещали в жидкий азот для приготовления криостатных срезов, часть фиксировали в нейтральном формалине, жидкости Карнуа или в холодном спирте для последующей заливки в парафин. Кусочки, залитые в парафин, изучены на светооптическом уровне с применением окраски гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизону, гистохимической реакции Гримелиуса для выявления инкреторных гранулоцитов, конго-красным и методом поляризационной микроскопии для обнаружения амилоида.

Иммуногистохимическое исследование опухолей провели непрямым методом Кунса с использованием поликлональных антител (ПКАТ) к миозину и карбоангидразе III человека, моноклональных антител (МКАТ) к Т-(ИКО-90) и В-(ИКО-12) лимфоцитам (объединение «Препарат», г. Н. Новгород). Вторыми антителами (АТ) являлись козьи иммуноглобулины, меченные ФИТЦем (фирма «HULAND»). Кроме того, в работе применен пероксидазно-антипероксидазный (ПАП) метод с использованием МКАТ к белкам промежуточных филаментов: цитокератину № 8 (клон Н 1), № 17 (клон Е 3), а также к эпителиальному антигену — ЭМА (фирма «Дако»). В качестве контроля использована ткань 30 здоровых участков слюнных желез, полученная во время операции у тех же больных.

Гистологически опухоли состоят из железисто-кистозной паренхимы и лимфоидной стромы в различных соотношениях, что, по нашим наблюдениям, всецело зависит от длительности заболевания. При ранних сроках оперативного вмешательства (1—2 года) превалируют железистые структуры над лимфоидными инфильтратами, на более поздних сроках — строма, но при этом паренхима неоплазмы представлена кистозно расширенными по-

Экспрессия маркеров эпителия и миоэпителия в нормальной слюнной железе и аденолимфоме

Специфичность антител	Нормальная железа (n—30)				Аденолимфома (n—48)			
	железистые клетки ацинусов	МЭК ацинусов	железистые клетки выводных протоков	МЭК выводных протоков	цилиндрический эпителий паренхимы	пролиферирующие МЭК	лимфоциты лимфоидных фолликулов	лимфоидный инфильтрат
Миозин	—	+	—	+	—	+	—	—
Карбоангидраза III	—	+	—	+	—	+	—	—
Кератин № 8	+	—	+	—	+	—	—	—
Кератин № 17	—	+	—	+	—	+	—	—
ЭМА	—	—	+	—	+	—	—	—
Т-лимфоциты							—	+
В-лимфоциты							+	—

лостями со множественными папилломатозными выростами стенки. Кроме того, во втором случае чаще встречается пролиферация клеток по типу «подушек Сандерсена», которые отдельные авторы описывают как плоскоклеточную метаплазию. В более «молодых» опухолях в строме обнаруживаются небольшие скопления лимфоцитов, иногда с относительно малыми герминативными центрами. В длительно существующих аденолимфомах строма образована обширными диффузными полями лимфоцитов со множеством лимфоидных фолликулов. Нередко в опухолях встречаются очаги гиалиноза стромы. При окраске по Гримелиусу в аденолимфоме выявлены одиночные и образующие отдельные небольшие пролифераты инкреторные гранулоциты, причем первые чаще располагаются непосредственно под эпителиальными клетками железисто-кистозных структур, реже — в толще пролиферирующих эпителиальных клеток и за пределами базальной мембраны. Очаговые пролифераты инкреторных гранулоцитов обнаружены в строме опухолей вблизи базальной мембраны железистых и кистозных структур. В этой области, как правило, лимфоциты отсутствуют, поэтому они отчетливо выделяются в виде островков клеток зернистой цитоплазмой среди лимфоидного инфильтрата. При окраске конго-красным по ходу волокнистых структур выявлены отложения амилоида. При исследовании в поляризованном свете эти участки дают двойное лучепреломление. Характерно, что амилоид ни в одном случае не обнаружен в стенках сосудов. Последнее обстоятельство — подтверждение того, что амилоид носит местный характер.

Большинство опухолей слюнных желез в своем строении и развитии отражает особенности организации нормальной слюнной железы, поэтому иммуноморфологическое исследование аденолимфом мы проводили параллельно с изучением особенностей локализации иммунных комплексов в нормальной слюнной железе (см. табл.).

В нормальной слюнной железе миоэпителиальные клетки (МЭК) ацинусов и междольковых выводных протоков давали положительную реакцию с АТ к миозину, карбоангидразе III, кератину № 17. Железистые клетки ацинусов иммунореактивны только с АТ к кератину № 8, эпителий междольковых протоков — с АТ к кератину № 8 и ЭМА. В опухолевой ткани связывание указанных антител имеет отчетливую гистотопографию. Цилиндрический эпителий паренхимы аденолимфомы во всех случаях характеризуется положительной иммунореактивностью с АТ к кератину № 8 и ЭМА, причем эпителиальный мембранный антиген локализуется в апикальной части железистых клеток (рис. 1). Субэпителиальные клетки и очаги их пролиферации соответственно «подушкам Сандерсена» давали положительную реакцию с поликлональными антителами к миозину, карбоангидразе III (рис. 2) и МКАТ к кератину № 17. В лимфоидной строме опухоли выявлена отчетливая положительная реакция с МКАТ к Т- и В-лимфоцитам, при этом установлено, что В-лимфоциты располагаются в зоне реактивных центров, а Т-клетки — среди лимфоцитов, образующих мономорфную популяцию.

Рис. 1. Экспрессия ЭМА в акцикальной части цилиндрического эпителия железистого образования аденолимфомы (стрелка). ПАП метод×120.

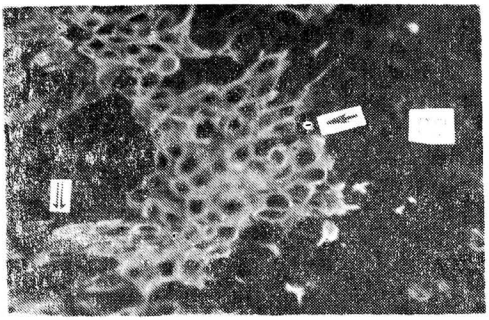


Рис. 2. Положительная иммунореактивность с антителами к карбоангидразе III МЭК «подушек Сандерсена» (стрелка) и единичных клеток стенки кистозной полости (двойная стрелка). СТ — строма. Метод иммунофлюоресценции×220.

Итак, иммуноморфологически доказано различие фенотипа паренхиматозных клеток аденолимфом. Цилиндрический эпителий, выстилающий железистые и кистозные полости и железистые клетки междольковых выводных протоков нормальной слюнной железы, обладает перекрывающимся спектром белков. В свою очередь, ЭМА иммунореактивен только в железистых клетках междольковых выводных протоков. Железистый эпителий опухоли иммунореактивен с ЭМА, поэтому можно связать происхождение неопластических клеток с эпителием выводных протоков. Субэпителиальные клетки и клеточные пролифераты, соответствующие на светооптическом уровне «подушкам Сандерсена», давали положительную реакцию с ПКАТ к миозину, карбоангидразе III и МКАТ к кератину № 17, что является подтверждением их миоэпителиального происхождения.

ВЫВОДЫ

1. Аденолимфомы — истинные опухоли слюнных желез. Формирование их происходит в результате опухолевой трансформации железистых структур и миоэпителиальных клеток дистальных отделов протоков слюнных желез.

2. Метаплазирующий эпителий железистых структур аденолимфомы с образованием «подушек Сандерсена» связан в своем происхождении с пролиферирующим миоэпителием, строма опухоли — с Т- и В-зависимыми лимфоидными клетками.

3. Эпителиальный мембранный антиген может служить эффективным маркером при верификации происхождения эпителиального компонента аденолимфом.

Поступила 17.01.94.

HISTOGENESIS OF ADENOLYMPHOMA OF SALIVARY GLANDS

N. Sh. Shamsutdinov

Summary

Adenolymphomas — the true tumors of salivary glands, the formation of their epithelial component is caused by tumoral transformation of epithelial and myoepithelial cells of the distal parth of salivary glands ducts. T- and B-lymphocytes are involved in the formation of tumor stroma. The epithelial antigen may be used as an effective marker in the verification of tumor epithelial component.

УДК 616—006.6—003.972

СТРОМОГЕНЕЗ В ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ И МЕТАСТАЗАХ

С. Б. Петров

Кафедра патологической анатомии (зав.— проф. Н. Ш. Шамсутдинов) Казанского медицинского института

Прогрессия раковых опухолей определяется сочетанным ростом двух компонентов: пролиферацией собственно опухолевых клеток и уровнем стромообразования, где основную роль играют десмоплазия соединительной ткани, ангиогенез и иммунные реакции. Метастазируют, как правило, лишь злокачественные эпителиальные клетки, а стромообразование осуществляется в новых условиях из стромальных элементов микроокружения.

При этом подавляющее большинство исследований посвящено самим злокачественным клеткам в метастазах, в то время как стромальные реакции, оказывающие значительное влияние на формирование и рост вторичных узлов, изучены недостаточно. До сих пор неясна корреляция десмоплазии стромы первичных и вторичных узлов новообразования, не определено значение раковых клеток и местного микроокружения для стромоиндукции в метастазах.

С целью сравнения морфогенеза стромы первичных опухолей и их метастазов было исследовано 570 раковых опухолей распространенных локализаций (желудок, толстая кишка, легкие, молочные железы). Материал вырезали с учетом принципов стереологии из различных отделов опухоли, заливали в парафин. Для выявления ферментов ткани замораживали и резали в криостате. В окрашенных с помощью обзорных методов гистологических срезах выявляли коллагеновые и эластические волокна, гликозамингликаны, гликопротеины, РНК, а в криостатных срезах — фибрин, кислую и щелочную фосфатазу, неспецифическую эстеразу, АТФазу. Количественно исследовали 87 раковых опухолей. Из них в 20 случаях параллельно изучали 147 метастазов в печень (для исключения влияния органного микроокружения). Исследование проводили с помощью многопараметрового системного анализа. Учитывали параметры и характеристики паренхимы, стромы, сосудистого русла и клеточной инфильтрации. Статистическую обработку индивидуальных и групповых параметров осуществляли с помощью многофакторного кластерного анализа на ЭВМ ЕС 1033.

При исследовании групповых параметров опухолей без метастазов и с выявленными отдаленными метастазами было обнаружено некоторое увеличение объема стромы в метастазирующих опухолях молочных желез и желудка, а при раке легких и толстой кишки наоборот — уменьшение в сочетании с падением уровня кровоснабжения, ростом числа незрелых синусных сосудов и некротизированием. Фестончатость базальной мембраны и неравномерная эндотелиальная выстилка синусов, интимное прилегание пластов раковых клеток к стенке сосудов, незрелость периваскулярной соединительной ткани, разрушение участков сосудистых стенок при некротизировании способствуют частому попаданию раковых клеток в кровеносное русло [1]. Метастазирование сопровождалось снижением интенсивности клеточной инфильтрации (с 818,3±83,8 до 565,2±53,4 клеток на 1 мм^2 опухоли), падением числа плазматических клеток в инфильтрате (соответственно с 23,2±2,7% до 14,4±4,2%).

Сравнительное изучение первичных опухолей и их метастазов показало, что морфогенез паренхимы в метастазах в значительной степени повторяет морфологическую структуру первичной опухоли, однако в метастазах чаще встречаются солидные варианты опухоли при стабильном снижении дифференцировки раковых клеток. Митотический индекс раковых клеток в метастазах оказался несколько выше (6,6±1,4), чем в первичных узлах (5,7±1,2), в то время как уровень некротизирования также несколько вырос в метастазах (16,6±3,2 против 14,7±3,3%), причем некротизирование в метастазах больших диаметров, как правило, сопровождалось деструкцией центральной части узла с образованием полости.

Объем метастазирующих опухолей составлял в среднем 37,3±4,7% при разбросе параметров от 8,2% до 86,8%. Преобладали незрелые варианты стромы с накоплением кислых гликозаминогликанов, отеком. Количество фибробластов равнялось 1664,4±±182,7 на 1 мм^2 стромы, причем на долю средних активных клеток приходилось 39,2±2,3%, больших —10,0±±1,7%, молодых форм —33,4±0,5%. Зрелая, хорошо выраженная строма обнаруживалась в 30% исследованных опухолей с метастазами. Объем ее тесно коррелировал с объемом стромы самой опухоли (r=0,5), но был в среднем ниже, чем в первичных узлах (25,8±4,0%). Во всех вторичных узлах встречалась незрелая соединительнотканная строма с большим содержанием кислых гликозамингликанов. Волокнистых структур, как правило, было немного; они располагались в строме часто беспорядочно, без четкой ориентации. Плотность расположения фибробластов в строме по сравнению с таковой в первичных опухолях была ниже —1195,1±110,4 на 1 мм^2. Число активных средних (34,5±2,3%) и

больших (5,5±0,9%) фибробластов уменьшилось, в то время как количество молодых фибробластов, наоборот, увеличилось (41,3±3,2%).

Исследование сосудов микроциркуляторного русла метастазов раковых опухолей различных локализаций в печень показало, что уровень кровоснабжения и характер сосудов были близки к таковым в сосудистом русле первичных раковых опухолей. Корреляционный анализ выявил тесные связи между уровнем кровоснабжения, характером сосудов в первичных раковых опухолях и в их метастазах в печень. Так, коэффициент корреляции объема сосудов был равен +0,3, длины сосудов — +0,82, числа капилляров — +0,64, числа синусов — +0,68. В микроциркуляторном русле метастазов имела место значительная неравномерность расположения сосудов, где, как и в первичных опухолях, отмечались расширение и увеличение количества сосудов по периферии метастаза. Синусные сосуды, расположенные в отечной неорганизованной строме, чаще незрелые, имели структуру тканевых щелей. Несовершенство строения, неравномерность расположения, частые тромбозы способствовали некротизированию в метастазах.

Лимфоидных клеток в метастазах было значительно меньше, чем в группе первичных опухолей (195,5±67,7 против 565,2±153,4 на 1 мм² новообразования), причем соотношение различных клеточных элементов в инфильтрате было идентичным.

Итак, морфогенез стромы и формирование вторичных узлов раковых опухолей в целом повторяют особенности строения первичных опухолей. Даже в условиях нового микроокружения метастазирующие раковые клетки способны формировать не только аналогичные материнской опухоли эпителиальные структуры, но и близкие по объему и характеру соединительнотканную строму и сосудистую сеть, что подтверждает обнаруженную в эксперименте [2, 3] способность самих раковых клеток вызывать стромоиндукцию и ангиогенез в процессе роста опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Петров С. Б.*//Казанский мед. ж.— 1989.— № 3.—С. 220 — 221.
2. *Folkman J.*//Cancer. Res.— 1986.— Vol. 46.— P. 467—473.
3. *Wynford-Thomas D. et al.*//Cancer. Res.— 1986.— Vol. 46.— P. 3125—3127.

Поступила 17.01.94.

STROMOGENESIS IN PRIMARY TUMORS AND METASTASES

S. B. Petrov

Summary

As many as 570 cancerous tumors of different localization and 147 metastases in liver are studied using morphohistochemical stereometric methods. The morphogenesis of stroma and formation of secondary nodes of cancerous tumors repeat on the whole the peculiarities of initial tumors structure, supporting the experimentally found capacity of cancerous cells to cause stromainduction and angiogenesis in the process of tumor growth.

ОБЗОР

УДК 616.712.1—089.844

ДЕФЕКТЫ КОСТНОЙ ОСНОВЫ СКЕЛЕТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ЛИКВИДАЦИИ С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ

Р. А. Зулкарнеев, Р. Р. Зулкарнеев

Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав.—проф. Р. А. Зулкарнеев) Казанского медицинского института

Для закрытия изъяна в опорно-двигательной системе голландец Меехрен еще в 1668 г. использовал кость животного, открыв тем самым одну из интереснейших глав реконструктивной хирургии. Применение в этих целях собственной кости связано с именами МакКивена, Лексера, Ольби и уже в XVII столетии пересадка ее приносила до 50% удачных исходов. Однако лишь в 40-х годах XX века трансплантация костной ткани стала

выполняться более широко, появились банки тканей, и иммунологи приступили к изучению антигенных свойств кости, что должно было еще больше расширить возможности восстановительной хирургии.

Повседневная практика подтвердила ожидания ученых. Так, с 1977 по 1987 г. в Нидерландах было выполнено более 12 тысяч костнопластических операций, и их количество с каждым последующим годом возрастало на 10% [21]. Для сравнения нужно отметить, что в США операции такого рода делают ежегодно в количестве более 100 тысяч.

Каждое из направлений пластической хирургии претерпело свою эволюцию. Поскольку взятие аутокости ограничено, а при аллоимплантации барьер несовместимости еще не преодолен, мысль исследователей обратилась к созданию биологических заменителей костной ткани. Ряд фирм ФРГ, США и других стран освоил выпуск готовых к пересадке ксенотрансплантатов, изготовленных из костей телят и лишенных антигенных свойств. Для воздействия на ложе имплантации кость животных насыщается антибиотиками, стимуляторами регенерации. Внутрь их помещается костный мозг, забираемый пункционным путем из крыла подвздошной кости реципиента. Экспериментальную и клиническую проверку прошли биологические заменители кости [5, 26], вживление которых существенно отличается от синтетических протезов [36], причем оказалось, что такого рода имплантаты не нарушают биосинтез простагландинов в месте пересадки [6]. Остеогенин и костный морфогенетический белок, внесенные в пористый гидроксиапатит, способствуют воссозданию кости, выдерживающей достаточно высокую механическую нагрузку [9, 27, 32].

У всех заменителей костной ткани ценится их биосовместимость. Биокерамика, например, так интимно включается в обмен тканей в очаге имплантации, что вокруг нее не образуется фиброзная капсула. Стеклянную керамику из оксиапатита и трикальция фосфата относят к биоактивным заменителям кости. Несмотря на ряд достоинств, изделия из них трудны для изготовления, они хрупки и недостаточно эластичны. Керамика с диаметром пор более 10 мкм, насыщенная аутотрансплантированным костным мозгом (миэлокерамический состав), способна в 12 раз повышать новообразование костной ткани [9]. По этой причине отдается предпочтение биологическим протезам из гидроксиапатита и трикальция фосфата [25], подчеркивается их сродство к костной ткани.

В последние годы для реваскуляризации пересаженного аутотрансплантата применяется микрохирургическая техника. Для замены дефектов костей после удаления злокачественных опухолей используется лоскут, включающий в себя помимо кожи, фасций и других тканей, малоберцовую кость [4]. «Привитой» трансплантат сохраняет в условиях хорошей васкуляризации способность к остеогенезу и остеоиндукции. Во избежание дополнительной травмы при взятии аутокости и улучшения регенераторных свойств гидроксиапатита последний вносился в дефект вместе с аутотрансплантатом, кровоснабжение которого восстанавливалось путем сшивания сосудов под микроскопом [7]. Не прекращаются попытки воссоздать кость с помощью остеоиндуктивных свойств надкостницы [13], размельченной кости [5]. Надкостница помещалась на искусственных заменителях кости из пропласта фирмы «Витек», содержащих тефлоновые и графитовые волокна. У кроликов создавали изъяны размерами 1,5×0,5 см и в них помещали или только пропласт, или надкостницу, или их комбинацию. Период наблюдения за животными составил от 3,5 до 45 недель. В пропласт, имеющий множество пор от 100 до 400 мкм, врастала фиброзная ткань и лишь по периферии возникали островки костной ткани. Надкостница как сама, так и в сочетании с пропластом не улучшали остеогенеза в области дефекта. В то же время измельченная костная ткань, введенная шприцем, способствовала восстановлению целости кости [5].

Аллотрансплантация костной ткани, пионерами которой в нашей стране были М. В. Волков, А. С. Имамалиев и другие исследователи, имеет свои достоинства и недостатки. Создание банков костей и суставов открывало неограниченные возможности для получения трансплантатов различных

размеров в соответствии с удаляемым участком костной основы скелета. Одним из существенных недостатков аллопластики является то, что трудно подобрать ткань по полному антигенному соответствию, а барьер несовместимости, несмотря на низкую антигенность костной ткани, еще не преодолен. Кроме того, оптимально не разработаны условия хранения и стерилизации аллотрансплантатов [30]. В отличие от взятия собственных тканей, аллокостью можно замещать дефекты больших размеров, возникающие после травм и удаления опухолей [21, 28], причем ими могут быть не только сегментарные участки кости, но и суставные концы [18, 22, 34], и для их пересадки используется микрохирургическая техника. В этих случаях процесс замещения трупной кости собственной идет быстрее. Эффективно использование трупной кости в комбинации с протезом, особенно при дефектах больших размеров [24]. Но все же, как показали клинические и микрорадиографические исследования, при внесении в организм массивных аллотрансплантатов их замещение собственной костью значительно отстает от ее резорбции и лизиса [11]. Кроме того, даже в пересаженном аллотрансплантате после удаления гигантоклеточной опухоли возможен рецидив [33], что требует уже тотального эндопротезирования. Клинический опыт пересадок трупной кости еще трудно поддается обобщению, поскольку число наблюдений не столь значительно — от единичных до 21 [18] и 79 [10] случаев, где и недостатки выявляются уже полнее.

Самым существенным тормозом в развитии аллотрансплантации явилось довольно частое возникновение инфекции как на ранних, так и на поздних сроках. Так, по данным И. Т. Кныша [3], 58 из 123 больных со злокачественными опухолями костей перенесли после резекции пересадку трупной кости и 65 — эндопротезирование. У 38 (56,9%) из 58 больных возникли осложнения, среди которых преобладали нагноения, рассасывания кости, переломы, несращения, высокая частота рецидивов. Из 65 больных, которым было сделано эндопротезирование, лишь у 5 зарегистрированы нагноения и у 7 — рецидив опухоли. Отсюда и предпочтение второму способу замещения дефектов после удаления опухоли. Крозок и соавт. [22] у 12 больных замещали 1/4 или 1/2 сустава аллокостью после рецидива опухоли и только у 3 из них на сроках 7 лет были отмечены положительные результаты. Столь частые нагноения при использовании трупной кости [16, 23, 29] не способствуют распространению в широкой практике метода аллопластики костной ткани. При предварительном облучении области аллоимплантации количество осложнений резко возрастает [19]. Несколько более удачными оказались пересадки деминерализованных аллотрансплантатов [1, 2]. Они гибки, поддаются моделированию и более плотно заполняют полости в кости. Если учесть, что их антигенность снижается, а регенеративная способность сохраняется, то их применение вполне оправдано.

После увлечения пересадками трупной кости клиницисты вновь вернулись к использованию аутотканей, которые являются идеальными для восполнения дефектов опорно-двигательной системы. Чаще всего местом взятия аутокости служат малоберцовая кость, крыло подвздошной кости, ребра и другие участки скелета. Особеннно ценно применение собственных тканей при изъянах предплечья и кисти. Ринальди [31] у 21 больного такого рода с успехом выполнил пересадку аутокости. У 13 человек изъян возник после травм, у 8 — после удаления опухолей. Остеосинтез осуществлялся с помощью пластинки с винтами и проволочного шва.

Не потеряло свою ценность и предложение Р. Р. Вредена о вываривании и последующей реимплантации пораженного опухолью участка собственной кости. Современный уровень обезболивания и восполнение объема потерянной во время операции крови — вот те факторы, которые позволяют врачу выполнить обширную резекцию пораженного участка кости, обеспечить его автоклавирование и возврат на прежнее место, привлекая в пластических целях и свежую аутокость [15]. Смит и соавт. [35] у 7 больных с хондросаркомами проксимальных отделов плеча и бедра удаляли кость, пораженную опухолевым процессом, обрабатывали ее в автоклаве и вносили обратно вместе с

аутотрансплантатом. Через 11 лет у одного пациента была выполнена биопсия, изучение которой показало как отсутствие опухолевых клеток, так и жизнеспособность аутоконгломерата тканей.

Нужно учитывать, что в местах забора собственной кости нередко возникают осложнения [12], например после взятия трансплантата из крыла подвздошной кости может развиться большая грыжа. Все это ограничивает возможности применения собственных тканей, вынуждая для закрытия дефектов больших размеров использовать или комбинацию алло- и аутокости, или искусственные материалы, среди которых наиболее близки по различным параметрам метилметакрилат, силикон, полиуретан.

Таким образом, восстановление кости при тяжелых повреждениях и опухолях становится трудной и не всегда разрешимой проблемой [8, 14, 17, 20], что побуждает к поиску новых методов восстановительной хирургии. Роль метода Г. А. Илизарова при этом достаточно известна и требует особого обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гейко А. И., Гартман Е. Г., Опалева Э. П., Степаненко Э. Л.* Тезисы докладов Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов.—М., 1988.—Ч. 2.—С. 17 — 17.

2. *Иванов В. И.* Тезисы докладов V Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов.— М., 1988.—Ч. 2.—С. 21 — 26.

3. *Кныш И. Т.*//Клин. онкол. (Киев).— 1987.—№ 7.—С. 92 — 96.

4. *Aberg M., et al.*//Acta orthop. scand.— 1988.— Vol. 59.— P. 430—437.

5. *Aspenberg B. J. et al.*//Clin. Orthopaed.— 1986.— Vo. 206.— P. 261—270.

6. *Baffigo R., Campagna G., Mosselli N.*// Minerva ortoped.— 1992.— Vol. 43.— P. 539—549.

7. *Bartels Th., Hein W., Taube Ch. et al.*// Beitr. Orthopäd. Traumatol.— 1989.— Bd. 36.— S. 207—213.

8. *Bernard S. L., Picha C. L.*//Plast. reconstr. Sureg.— 1991.— Vol. 87.— P. 96—106.

9. *Bieber E. J., Wood M. B.*//Clin. plast. Surg.— 1986.— Vol. 13.— P. 645—655.

10. *Burwell R.*//Clin. Orthopaed.— 1985.— Vol. 200.— P. 125—141.

11. *Delepine G., Delepine N.*//Int. Orthopaed.— 1988.— Vol. 12.— P. 21—31.

12. *Delloye C., de Hayer P., Allington W.* etc.//Arch. orthop. Traum. Surg.— 1988.— Vol. 107.— P. 31—42.

13. *Dütting A., Thomas W., Lorenz H., Holst A.*//Z. Orthopad.— 1988.— Bd. 126.— S. 44—47.

14. *Golan J., Hirch R., Sagher U. etc.*// Europ. J. plast. Surg.— 1987.— Vol. 10.— P. 70—72.

15. *Govila A.*//Brit. J. plast. Surg.— 1990.— Vol. 43.— P. 210—216.

16. *Harrington K. D., Johnston J. O., Kaufer H. N. ect.*//Clin. Orthopaed.— 1986.— Vol. 211.— P. 180—184.

17. *Hernigou Ph., Delepine G., Goutellier D.*//Rev. Chir. orthop. Repar. Apar. moteur.— 1991.— Vol. 77.— P. 6—14.

18. *Huckster R. L.*//Clin. Orthopaed.— 1987.— Vol. 224.— P. 12—25.

19. *Iho A., Karahariu E. O., Korkala O.* etc.//Acta orthopaed. scand.— 1989.— Vol. 60.— P. 143—153.

20. *Jacobsson M. G., Jönsson A. K., Albrektsson T. O., Turesson I. E.*//Plast. reconstr. Surg.— 1985.— Vol. 76.— P. 841—848.

21. *Janovec M.*//Acta chir. orthopaed. traumatol. Cech.— 1987.— Vol. 54.— P. 289—298.

22. *Korbelar P.*//Acta chir. orthopaed. traumatol. Cench.— 1988.— Vol. 55.— P. 244—264.

23. *Krozok G., Franz R., Theissig F.*//Zbl. Chir.— 1988.— Bd. 113.— S. 693—699.

24. *Lord C. F., Gebhardt M. C., Tomford W. etc.*//J. Bone Jt. Surg.— 1988.— Vol. 70.— P. 369—376.

25. *Mankin H. J.*//J. Jap. orthop. Ass.— 1989.— Vol. 63.— P. 202—203.

26. *Nishina H.*//J. Jap. orthopaed. Ass.— 1989.— Vol. 63.— P. 1237—1247.

27. *Palacios G., Carvajal J., Martin-Moina E.*//Bull. Acad. nat. Med.— 1988.— Vol. 172.— P. 1205—1211.

28. *Pellech R., Simon P. R.*//Prakt. Arzt.— 1988.— T. 42.— C. 880—887.

29. *Poitout D. ,Novakovitch G.*//Int. Orthopaed.— 1987.— Voll. 11.— P. 169—178.

30. *Rauwald C., Grasshoff H.*//Beitr. Orthopäd.— Traumatol.— 1987.— Bd. 34.— S. 189—196.

31. *Riggi M., Delepine G.*//Minerva ortoped.— 1988.— Vol. 39.— P. 411—420.

32. *Rinaldi E.*//Jl Hand. Surg.— 1987.— Vol. 12.— A.— P. 282—286.

33. *Ripamonti U., Shu-Shan, van den Heever B., Reddi A. H.*//Plast. reconstr. Surg.— 1992.— Vol. 90.— P. 382—394.

34. *Schulze K.-L., Kroxok G., Theissig F.*// Z. klin. Med.— 1987.— Bd. 42.— S. 1487—1490.

35. *Shinohara N., Sumida S., Masuda S.*// Int. Orthopaed.— 1990.— Vol. 140.— P. 273—277.

36. *Smith W. S., Struhl S.*//J. Bone It. Surg.— 1988.— Vol. 70-A.— P. 70—75.

37. *Verburg A. D., Klopper P. J., van der Hooff A. etc.*//Arch. orthop. traum. Surg.— 1988.— Vol. 107.— P. 293—300.

Поступила 07.06.93.

УДК 615.814.1

О СЛЕДАХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТОЧЕК И МЕРИДИАНОВ АКУПУНКТУРЫ ПОСЛЕ СМЕРТИ ЧЕЛОВЕКА

Врач, воспитанный в традициях павловской школы, склонен считать все физиологические проявления человеческого организма подчиненными регуляторным влияниям нервной системы. При этом им совершенно игнорируется тот факт, что и в онтогенезе, и в филогенезе нервная система появляется довольно поздно и что до этого момента в организме достаточно эффективно действуют иные регуляторные механизмы, точно определяющие взаимодействие различных тканей и зачатков органов друг с другом. Механизмы эти связаны с прямыми, не опосредованными еще нервной системой энерго-информационными взаимодействиями органов и тканей. Полагают, что с возникновением нервной системы прежние механизмы регуляции отходят на второй план, проявляясь только в особых, трудно объяснимых с позиций чистого нервизма феноменах. К числу таких феноменов относится акупунктура.

Вплоть до настоящего времени данные акупунктуры не находят достаточно убедительных объяснений с позиций традиционной неврологии. Ведь ни эффекты точек, ни топография связующих их меридианальных линий не могут быть объяснены исходя из данных о топографии нервных стволов или об эффектах раздражений нервных окончаний. Поэтому различными авторами выдвигаются объяснения феноменов акупунктуры, которые учитывают не только нервные, но и другие пути регуляции в организме (гистаминная, флокуллярная гипотезы и др.).

Наиболее последовательной попыткой объяснения феноменов акупунктуры является гипотеза Фуа [4]. Автор утверждает, что используемые в акупунктуре точки и меридианы обусловлены связями, образующимися по ходу миграции органов и тканей в периоде раннего эмбриогенеза. Привлекательная сторона этого воззрения состоит в том, что оно позволяет объяснить представительство большинства внутренних органов на далеко от них отстоящих участках человеческого тела. Ведь ткани раннего эмбриона постоянно находятся в движении. Если предположить, что следы этих движений не исчезают, а становятся особой регуляторной системой, то анализ точек и меридианов оказывается представленным в совершенно новом свете, с ориентацией уже не на топографию нервных стволов, а на топографию путей, по которым мигрируют в раннем эмбриогенезе органы и ткани. Можно считать, что в настоящее время эмбриогенетическая гипотеза образования связей восточной акупунктуры является наиболее перспективной для создания общей теории акупунктуры.

Однако представления Фуа были до последнего времени только гипотетическими. Никаких доказательств существования и функционирования в организме человека особой регуляторной системы, связанной со следами ранних эмбриональных преобразований, не было. В ходе наших исследований такие доказательства были получены двумя путями. Первый путь был связан с клинико-эмбриогенетическим анализом топографии и лечебных показаний большой группы точек и меридианов. Детально этот анализ приведен в монографиях „Очерк о «млечном» меридиане", „Механизмы лечебных эффектов восточной акупунктуры" [1, 2], в клинической части нашей докторской диссертации. Ограниченный размер статьи не позволяет остановиться на этом анализе подробно. Поэтому приведем только некоторые его выводы. Состоят они в следующем:

1) анализ топографии элементов эмбриональной млечной линии показывает, что топография точек акупунктуры, предназначенных для лечения молочных желез, соответствует локализации эмбриональных млечных элементов;

2) эти точки выстраиваются на теле человека в линии, схожие с меридианами;

3) анализ топографии меридиана желудка показывает, что линия его отражает эволюционно ранний этап развития пищеварительного тракта, представленный единым трубчатым образованием первичной кишки;

4) анализ лечебных показаний меридиана желудка и его точек выявляет, что бо́льшая их часть может быть объяснена только за счет механизмов, сохраняющихся в зрелом организме с эмбрионального периода.

Второй путь доказательства гипотезы Фуа был экспериментальным. Часть экспериментальных данных мы приводим в этой статье. Детально же они описаны в специальной монографии «Экспериментальные исследования феноменов восточной акупунктуры» [3].

Для доказательства того, что система сохраняющихся с раннего зародышевого периода эмбриогенетических связей может действовать в организме, не опосредуясь нервной системой, необходимы были такие объекты исследования, у которых всякая деятельность нервной системы была бы прекращена. В этом отношении трупы людей могут быть объектом для такого рода исследований. Ведь хорошо известно, что именно нервная система первой включается в процесс умирания и что после смерти при сохранении остаточной жизнеспособности кожи, соединительной ткани и крови нервная система перестает функционировать. Еще в середине 50-х годов было выявлено, что система точек и меридианов сохраняется на коже человека после его смерти в виде областей пониженного электрокожного сопротивления (как известно, по уровням электрокожного сопротивления у живых людей судят о состоянии и функционировании точек и меридианов). Следовательно, можно было предположить, что, если связи акупунктуры не опосредуются нервной системой, они должны сохранять следы своего функционирования даже в то время, когда деятельность нервной системы после смерти полностью прекращается.

Для исследований нами был использован прибор для замера электрокожного сопротивления, применяемый при поиске точек акупунктуры на коже с повышенной чувствительностью и расширенным диапазоном.

Исследование мы начали с наблюдения за состоянием электрокожного сопротивления точек на трупе в течение длительного времени. Известно, что эти показатели отличаются большой стабильностью, и многие полагают, что они просто отражают состояние кожи в момент смерти. Никакой активной динамики этого электросопротивления (и соответственно динамики состояния точечно-меридианальной системы) после смерти предыдущие исследователи не предполагали. В ходе наших наблюдений было показано, что, несмотря на указанную в литературе стабильность электросопротивления точек у трупов, оно все-таки подвержено медленным изменениям. При повторных замерах, проводимых на трупных точках через многочасовые промежутки времени, показатели их неизменно оказывались иными, чем при предыдущих замерах (исследованы точки Риодараку, а также другие меридианальные точки на человеческих трупах через 1—3 дня после смерти). Все изменения электросопротивления происходили именно в области точек и меридианов, а не на обычных участках кожи.

В ходе исследований был открыт интересный феномен, характеризующий еще одну, по-видимому, ранее неизвестную стадию изменений тела после клинической смерти. Состояние псевдостабильности электросопротивления возникает не сразу. При исследовании 7 трупов, у которых время, прошедшее после смерти, было незначительным (соответственно 3, 3, 3, 4, 8 и 11 часов), постоянный ток, исходивший от измерительного прибора, столь быстро снижал электросопротивление кожи над точками, что никаких показателей просто нельзя было зафиксировать. Только через 8 и 11 часов на отдельных участках тела были отмечены стабильные показатели электрокожного сопротивления над точками.

В следующей серии опытов было проведено исследование влияний иглоукалывания в меридианальные точки, расположенные на тех же меридианах, в которые вводилась игла. Наблюдения проводили за трупами, у которых показатели электрокожного сопротивления точек были стабильными. В ходе исследования регистрировали электросопротивление одной из дистальных меридианальных точек, в то время как в одну из проксимальных точек того же меридиана вводили иглу. При этом было выяснено, что акупунктура вызывает ответы других точек этих же меридианов, которые проявляются в виде эпизодов снижения их электрокожного сопротивления в течение 1—3 минут. По истечении этого времени уровень сопротивления над исследуемыми точками стабилизировался на новом уровне, и повторные уколы уже не вызывали никаких регистрируемых прибором эффектов. Все эффекты снижения электрокожного сопротивления были связаны именно с системой точек и меридианов, а не с обычными участками кожи (величина снижения электросопротивления на тестируемых меридианальных точках составляла в среднем 4,74+0,15% шкалы прибора, а снижения сопротивления на коже вне меридианальных линий — всего 0,65+0,11%). По критерию Стьюдента эти различия были достоверными ($P < 0{,}001$).

Следующая серия опытов была посвящена выяснению возможностей дистанционных (не игольчатых) влияний на состояние точек и меридианов. Такие воздействия часто называют биополевыми, хотя объективно биополя регистрируются достаточно сложно, однако нам это удалось сделать. В ходе опытов в меридианальную точку трупа вводили иглу и, как это было описано ранее, регистрировали снижение электрокожного сопротивления на отдаленных точках того же меридиана. Через 30 минут после стабилизации стрелки прибора, на расстоянии 40—50 см от иглы умертвляли животное (лягушку, белую мышь) или уничтожали растения (разрывали, скручивали и т. п.). Во время этих манипуляций стрелка прибора начинала медленно перемещаться, показывая снижение сопротивления на тестируемой точке. Продолжалось оно 1—2 минуты и по темпу напоминало эффекты, получавшиеся в предыдущем опыте при акупунктуре. Опыты, в которых умертвляли животных, и опыты, в которых уничтожали растения, по своему результату различались только тем, что при уничтожении растений снижение сопротивления точек возникало с несколько большим латентным периодом, чем в случаях с животными.

В части таких опытов, проводимых с уничтожением растений вблизи трупа, иглу в меридиональную точку вообще не вводили. Тем не менее эффект снижения сопротивления возникал и в этом случае, проявляясь преимущественно именно в области точек и меридианов.

Представленные исследования показывают, что в течение 1—3 суток после смерти человека точки и меридианы могут сохранять свои функции, реагируя изменениями электропроводности на внешние воздействия. Это может быть зарегистрировано разными способами: путем наблюдений за динамикой сопротивления на меридианальных точках в разные сроки после смерти, путем наблюдений за эффектами изменений электросопротивления на меридианальных точках вследствие иглоукалывания в другие отдаленные меридианальные точки трупа, путем наблюдений за изменениями электрокожного сопротивления над точками меридиана при уничтожении вблизи него животных и растений. Следовательно, в основе меридианальных взаимодействий в организме могут лежать не только нервные связи, но и связи более примитивного типа, способные сохраняться после смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахмеров Н. У.* Очерк о «млечном» меридиане.— Казань, 1986.—Деп. в ВИНИТИ, № 2604 — В 86.

2. *Ахмеров Н. У.* Механизмы лечебных эффектов восточной акупунктуры.—Казань, 1992.

3. *Ахмеров Н. У.* Экспериментальные исследования феноменов восточной акупунктуры.— Казань, 1991. Деп. в ВИНИТИ, № 1129 — В 91.

4. *Fuye K. de la.* Traite d'Acupuncture.— Paris.— 1956.— V. 1.— 636 P., v. 2.— 122 P.

Докт. мед. наук **Н. У. Ахмеров** (Казань)

Поступила 17.01.94.

* * *

Редколлегия, публикуя письмо доктора мед. наук Н. У. Ахмерова, считает необходимым отметить, что описанные феномены, во-первых, не подтверждены другими исследователями, во-вторых, не доказана их связь с терапевтическими воздействиями. Отрицая рефлекторный механизм воздействия акупунктуры, недостаточно рассматривать топографию нервных стволов относительно «активных» точек, а следует помнить, что основной путь лечебного эффекта при этом — рефлекторная терапия и психотерапия.

УДК 613.7+616—057

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАФЕДРЫ ГИГИЕНЫ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Н. Х. Амиров, И. Д. Ситдикова

Кафедра гигиены труда и профзаболеваний (зав.— член-корр. РАМН, проф. Н. Х. Амиров) Казанского медицинского института

Актуальность изучения проблем гигиены труда и профзаболеваний определяется развитием научно-технического прогресса и увеличением производительности труда, связанным с повсеместным распространением компьютерных технологий.

Тематика научных изысканий кафедры с 1989 по 1993 г. была посвящена проблемам современных производств в машиностроении и химической промышленности, изучению воздействия факторов малой интенсивности на работающих, санитарной токсикологии, развития предпатологических состояний под действием трудовых нагрузок.

Сотрудниками кафедры выполнены следующие научно-исследовательские работы: «Разработка комплекса гигиенических, лечебно-профилактических, организационных мероприятий и оценка эффективности их применения для различных категорий руководителей машиностроительных предприятий» (1990), «Способы восстановления работоспособности различных профессиональных групп промышленных предприятий, работающих в условиях воздействия факторов малой интенсивности» (1993).

Эффект воздействия на руководителей производства оздоровительных мероприятий был изучен на примере группы руководителей высшего звена, работающих в условиях производственных факторов малой интенсивности. Их работу оценивали по показателям вредности и опасности факторов среды, тяжести и напряженности трудового процесса. В ряде случаев она была отнесена к III классу по условиям и к I степени по характеру труда (как вредный и опасный). В комплекс мероприятий медико-профилактической направленности входили оптимизация режима труда и отдыха, дозирование нагрузки на нейромоторную систему, организация отдыха с использованием электросна, витаминопрофилактика. Согласно оценке функционального состояния работающего организма посредством идентифицирования иммунологического, психофизиологического и донозологического статусов, комплекс оздоровительных мероприятий был определен как высокоэффективный. Результатом работы явились разработка и внедрение методических рекомендаций «Профилактика неблагоприятного влияния деятельности на состояние здоровья работников административно-управленческого аппарата», «Гигиенические, лечебно-профилактические и организационные мероприятия для руководителей машиностроительных предприятий, работающих в условиях высокого нервно-эмоционального напряжения».

Гигиене труда в тяжелом и легком машиностроении посвящены диссертационные работы Ф. М. Мухаметшина «Гигиена труда рабочих по ремонту и техническому обслуживанию автоматических линий» (1989), А. Г. Гариповой «Санитарно-гигиеническая оценка условий труда и состояние здоровья рабочих, выполняющих ремонт и техническое обслуживание автомобилей» (1989). Впервые дана комплексная физиолого-гигиеническая оценка условиям труда рабочих, занятых обслуживанием автоматических линий в современных литейных и механических цехах машиностроения на примере заводов КамАЗа. Показано, что рабочие в процессе ремонта подвергаются интермиттирующему и комбинированному воздействиям комплекса неблагоприятных факторов производственной среды. Разработан метод балльной оценки условий труда, согласно которому принимают во внимание особенности воздействия производственных факторов. Он позволил выявить существенные различия в усло-

виях труда рабочих этой категории, тогда как ранее они расценивались одинаково.

Впервые предложены количественные профессиографические критерии оценки факторов трудового процесса с учетом специфики условий автоматизированных производств. Дана оценка влиянию условий труда на функциональное состояние организма, заболеваемость и текучесть кадров рабочих, выполняющих ремонтные работы, и по физиологическим сдвигам в организме (показателям утомляемости) предложена классификация категорий тяжести их труда. Физиологически обосновано определение категорий тяжести труда методом суммы баллов биологически значимых факторов, разработанных на КамАЗе. Путем анализа полученных данных доказано преимущество этого метода перед другими.

Сформулированы научно обоснованные физиолого-гигиенические принципы и предложены методические рекомендации с целью оздоровления условий труда, снижения заболеваемости и текучести кадров. По результатам исследований разработаны методические рекомендации «Оздоровление условий труда рабочих по ремонту и техническому обслуживанию технологического оборудования в автомобильной промышленности», утвержденные Министерством здравоохранения России.

Основные положения и выводы диссертационной работы А. Г. Гариповой нашли отражение в «Санитарных правилах по гигиене труда водителей автомобилей» (раздел «Требования к выполнению ремонтных работ», утвержденных МЗ СССР).

Предметом изучения на кафедре являются и специфические условия труда на ПО «Тасма». Диссертационная работа И. Д. Ситдиковой «Санитарно-гигиенические и психофизиологические аспекты гигиены труда в безоконных бесфонарных помещениях производства кинофотоматериалов и магнитной ленты» (1993) посвящена особенностям подобных производств, характеризующихся константным микроклиматом, отсутствием естественной освещенности, неактиничным освещением, деионизированием. Большой раздел физиологических исследований представлен результатами изучения механизмов функционирования зрительного анализатора, донозологических состояний, роли факторов производственной и внепроизводственной среды в генезе заболеваний, ведущих к временной утрате трудоспособности. Оценка производственного микроклимата по данным критерия среды, физиологического эффекта, социальной значимости в полной мере, в отличие от традиционной оценки, учитывает особенности микроклиматических условий безоконных бесфонарных производств и влияния на функциональное состояние работающих.

Установлено, что функциональное состояние зрительного анализатора в условиях безоконного бесфонарного типа зданий характеризуется выраженным зрительным утомлением, пониженным офтальмотонусом, дисбалансом ассимиляционно-диссимиляционного процесса зрительного пигмента, угнетением аккомодационных способностей. Высокая вероятность развития астенического состояния организма под действием трудовых нагрузок в условиях безоконных бесфонарных производств свидетельствует о выраженном нервно-эмоциональном напряжении в процессе труда.

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности определил ведущую роль производственного фактора в генезе расстройств сердечно-сосудистой системы. Состояния напряжения и перенапряжения регуляторных систем организма оказывают достоверное влияние на заболеваемость болезнями органов дыхания; неблагоприятный психологический микроклимат является доминирующим фактором в генезе невротических расстройств.

Были разработаны «Методические указания по прогнозированию и профилактике астенических состояний лиц, работающих в производстве кинофотоматериалов и магнитной ленты (безоконного бесфонарного типа)», утвержденные Министерством здравоохранения Республики Татарстан. Результаты исследований в виде комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию условий труда и улучшение качества медицинского обслуживания лиц, работающих в зданиях безоконного бесфонарного типа, внедрены в работу медико-санитарной

службы объединения, Республиканского центра профпатологии, рекомендованы врачам по промышленной гигиене.

Широкое и одновременно быстрое распространение видеодисплейных терминалов поставило общество перед проблемой глобального контакта работающих с новыми, не изученными с точки зрения их влияния на здоровье человека факторами. Данной проблеме посвящена диссертационная работа Л. М. Фатхутдиновой «Изучение особенностей нарушений функционального состояния у работающих с видеодисплейными терминалами и разработка способов их профилактики» (1993). Впервые установлены приоритетная роль больших перепадов яркостей в поле зрения работающих, а также значение аэроионного состава воздуха, производственного микроклимата и неудобной рабочей позы в возникновении нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у пользователей видеодисплейных терминалов (ВДТ), возможность развития пограничных нервно-псиических расстройств при длительной работе с ВДТ.

Выявленные изменения иммунного ответа у работающих с ВДТ связаны со степенью испытываемого рабочего стресса и (или) использованием несоответствующего гигиеническим требованиям (по уровням электромагнитных полей низких частот) оборудования и не зависят от сроков профессионального контакта с ВДТ. Во время работы с ВДТ утомление переходит в переутомление при необходимости поддерживать высокую работоспособность на фоне наступившего снижения функциональной активности. Основным патогенетическим механизмом является развивающееся на периферическом уровне взаимодействие симпатического и парасимпатического эффектов из-за возникающей на фоне повышенного тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы активации симпатической нервной системы. Компенсаторным механизмом, направленным на стабилизацию ситуации, служит активация центральных регуляторных влияний. Причинами субъективного дискомфорта выступают изменения состояния вегетативных регуляторных систем, а также индивидуальная чувствительность, определяемая исходным состоянием световоспринимающего отдела зрительного анализатора. Длительная (145—180 мес) работа с ВДТ может привести к развитию пограничных нервно-психических расстройств. На основе полученных результатов разработаны «Методические рекомендации по профилактике нарушений здоровья пользователей видеодисплейных терминалов», утвержденные Государственным комитетом санитарно-эпидемиологического надзора Республики Татарстан.

Проблеме влияния различных видов шумов на здоровье населения были посвящены исследования Н. Х. Амирова, Е. Б. Резникова, В. Н. Краснощековой, И. Д. Ситдиковой, Л. М. Фатхутдиновой, доложенные на Международном симпозиуме «Воздействие индустриального шума на здоровье» (Минск, 1991).

Одной из ключевых проблем гигиены труда, несомненно, является опережающая научно обоснованная и оперативная разработка нормативов допустимого содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Этот раздел в санитарной токсикологии стал темой докторской диссертации В. Г. Ковязина «Вычислительные и информационные методы в санитарной токсикологии» (1992). Для описания состояния «норма» в условиях санитарно-токсикологического эксперимента предложены корректные статистические модели, а для оценки зависимостей «доза — ответ», «доза — эффект», «доза — время — эффект» разработаны вычислительный алгоритм и другие методы математического планирования эксперимента. Кроме того, обоснован простой и корректный метод оценки точности и надежности расчетных методов ОБУВ независимо от используемого математического аппарата. В практику внедрен ряд расчетных уравнений ОБУВ, удовлетворяющих по своей точности и надежности указанным выше требованиям.

Для нескольких классов органических веществ обоснован расчетный метод прогноза токсичности по структуре молекулы важнейшей санитарно-токсикологической константы физического состояния вещества — коэффициента распределения «масло (октанол)/вода», а также предложен метод прогноза класса опасности орга-

нических веществ по структурным фрагментам молекулы.

Для задач санитарной токсикологии создан программный комплекс АСНИ.

Приоритетным направлением в научных исследованиях курса профессиональных болезней является изучение патологических состояний, вызванных химическими факторами производств и вибрацией. Для студентов и субординаторов разработаны методические рекомендации «Вибрационная болезнь» (З. М. Берхеева, 1992).

Поступила 20.03.94.

УДК 613.63

ИНФОРМАЦИОННЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В САНИТАРНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

В. Г. Ковязин

Кафедра гигиены труда и профзаболеваний (зав.— член-корр. РАМН, проф. Н. Х. Амиров) Казанского медицинского института

Компьютерная технология является в настоящее время общепризнанным фактором интенсификации научных исследований в санитарной токсикологии и смежных научных дисциплинах.

По нашему мнению, наиболее перспективным, универсальным и представляющим междисциплинарный интерес является метод классификации и прогноза класса опасности органических веществ по структурным фрагментам молекулы, описание которого приводится в данной публикации. Для реализации метода была разработана специальная программа BYES/4 в двух вариантах: а) для ПЭВМ с очень низкими техническими возможностями — «Электроника ДЗ-28» и б) версия для ПЭВМ типа IBM PC XT/AT.

Наиболее сложной, трудоемкой и практически не формализуемой операцией при использовании этих программ является ручное кодирование химических структур. Альтернативным вариантом может стать автоматическое кодирование с помощью базы данных RTECS NIOSH или других БД, имеющих структурный код Висвессера [1].

Предложенный метод многомерной классификации универсален. В качестве предикторов могут быть использованы не только структурные коды, но и ранжированные данные токсикометрии, физико-химические свойства и др. Число прогнозируемых кластеров и вид прогнозируемого эффекта (вместо класса опасности: мутагенные, канцерогенные и др.) задается пользователем путем ввода в систему новой «обучающей» выборки данных.

Процедура прогноза класса опасности заключается в вычислении апостериорной вероятности ($\widehat{Pr}$ (Wi/x) одного из k (1, 2, ...i, ...k) классов в зависимости от наличия в структуре исследуемого вещества конкретного сочетания структурных фрагментов таблицы по формуле Вайеса, предполагающей аддитивный характер априорных вероятностей:

$$\widehat{Pr}(W_i|x) = \frac{n_i/n \prod_{j=1}^{p} (n_{ij}/n_i)^{x_j} (1-n_{ij}/n_i)^{1-x_j}}{\sum_{m=1}^{k} n_m/n \left[\prod_{j=1}^{p} (n_{mj}/n_m)^{x_j} (1-n_{mj}/n_m)^{1-x_j} \right]}$$

где n — число веществ в в «обучающей выборке»; n_i — число веществ i класса опасности; n_{ij} —число веществ, имеющих в i классе j структурный фрагмент; p — общее число структурных фрагментов; k — число классов опасности; x_j =1 при наличии в молекуле структурного фрагмента j, x_j =0 (ноль) — при его отсутствии.

В качестве структурных фрагментов эмпирически были выбраны сочетания, устойчиво встречающиеся в «обучающей выборке» (см. табл.). Код не отражает повтор фрагментов, их положение (орто-, мета-, пара- и др.) и не может быть использован в качестве полноценного дескрипторного языка химических структур.

Одним из вариантов применения программных средств BYES/4 может быть решение клинических диагности-

Структурные фрагменты, использованные для прогноза класса опасности (с сокращением; n - число веществ, в которых встречается структурный фрагмент)

Код	Символ фрагмента и его наименование		n
	Фрагменты-заместители (X):		
1	-H	Водород	282
2	-F	Фтор	45
3	-Cl	Хлор	132
4	-Br	Бром	14
5	-J	Йод	1
6	-OH	Спирты, фенолы	45
...	...	.....	...
	Корневые фрагменты гомол. рядов (R):		
29	CX4	Метан	58
30	C2X6	Этан	41
31	C3X8	Пропан	19
...	.....	.....	...
	Вторичные структуры:		
66	R--O--R	Простые эфиры	23
67	R--C(=O)--R	Кетоны	22
68	R--S--R	Тиоэфиры	7
69	R--C(=O)--O--R	Сложные эфиры	36
70	R-NH2 R-N(H)-R R-N(R)-R	Амины	33
...	.....	.....	...
91	R--S(=O)(=O)--N(H)--NH2	Сульфогидразины	1
92	(R)(R)>N--C(=S)--S--S--C(=S)--N<(R)(R)	Дитиокаркарбаматы (тиурам и его производные)	1

ческих задач, например дифференциальная диагностика, выделение новых нозологических форм в профпатологии или экопатологии и др. В качестве дескрипторов распознаваемого образа, точнее, стандарта болезни или изучаемого патологического состояния с доклиническим статусом в этом случае должны быть использованы клинические симптомы и данные лабораторных исследований, представленные в альтернативной форме, например: результаты анализа в пределах нормы (+) или за ее пределами (—).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Евтюгин Г. А., Ковязин В. Г., Корень Н. А., Семанов Д. А.* Структурный код Вис вессера.— Основные правила: Руководство для студентов.— Казань, 1991. Часть 1.

Поступила 17.01.94.

INFORMATIONAL AND COMPUTATIONAL METHODS IN SANITARY TOXICOLOGY

V. G. Kovyazin

Summary

The use of the methods of biometry as statistical simulation of the «biological norm» state, estimate of the «dose (concentration) — time—effect (response)» relatioship by mathematical experimental design methods, prediction of the danger class of organic substances according to structural fragments of the molecule, classification method using Baies's training procedure is suggested.

УДК 614.872:616.8—008.615+616.891

ПОГРАНИЧНЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИЦ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВА

К. К. Яхин

Кафедра психиатрии (зав.— проф. Д. М. Менделевич) Казанского медицинского института

Анализ литературы показывает, что в среднем от 40 до 80% рабочих промышленных предприятий подвергаются воздействию шума выше предельно допустимых нормативов. Сенсорная депривация является относительно мало изученным фактором, значение которого для психического здоровья становится все более ясным в течение последних десятилетий и встречается у рабочих на предприятиях электронной и химической промышленности, при освоении новых территорий (полярная ночь) и пространств (космические полеты, подводные пространства).

Психические расстройства, обусловленные собственно производственными факторами, являются дезадаптационными психическими нарушениями, в генезе которых имеют значение недостаточность систем психической адаптации. В других случаях они возникают из-за превышения интенсивности воздействия факторов окружающей среды «индивидуальных барьеров психической адаптации» личности.

Клинико-иммунологический анализ выявил, что показатели распространенности пограничных психических расстройств (ППР) среди обследованных нами лиц значительно выше

таковых в общей популяции. Максимальная распространенность ППР приходится на больных с вибрационной болезнью и на лиц, работающих в условиях сенсорной депривации (соответственно 449 и 443 на 1000 обследованных), на третьем и четвертом местах находятся лица, подвергающиеся воздействию СВЧ-поля (280 на 1000 чел.) и шума (178 на 1000 чел.). Полученные результаты подтверждают данные скрининга, что наиболее неблагоприятное влияние на психическое здоровье оказывает работа в условиях полной темноты и комбинированного действия шума и вибрации.

Среди больных с неврозоподобными и органически обусловленными ППР выделена группа лиц с психическими расстройствами, которые до настоящего времени не нашли своего места в систематике психических заболеваний. По своим клиническим проявлениям они ближе всего к неврозоподобным расстройствам, однако характерных экзогенных вредностей (соматических, травматических, эндокринных), способствующих их возникновению, выявить не удается. Сроки их формирования и клинические особенности тесно связаны с профессиональным стажем, психогигиеническими характеристиками производственных факторов, а также с индивидуально-личностными особенностями. Таким образом, эти психические расстройства возникают в процессе адаптации к физическим факторам производства (шуму, вибрации и сенсорной депривации и электромагнитным полям) и потому по аналогии с психическими нарушениями, возникающими в условиях адаптации к сложным климато-природным факторам, могут быть названы дезадаптационными психическими расстройствами.

О патогенетической связи психических расстройств и производственных факторов свидетельствуют следующие моменты:

1) возникновение этих расстройств у лиц, чей труд в течение длительного времени был связан с профессиональными вредностями;

2) наличие общих закономерностей в формировании психических расстройств, которые проявляются в закономерной смене стадии преклинических, функциональных и психоорганических нарушений;

3) наличие клинических особенностей в зависимости от характеристик производственных факторов: а) постепенное нарастание собственно астенических расстройств при воздействии воспринимаемых факторов (шума и темноты — физиогенное воздействие) и углубление характерологических особенностей, что подтверждается данными структурно-статистического анализа ППР (сигнальная адаптация); б) постепенное нарастание адинамических расстройств и углубление анергической депрессии, сочетающееся с характерологическими развитиями тормозимого круга, при воздействии невоспринимаемого через органы чувств СВЧ-поля (биологическая адаптация);

4) элиминация дезадаптационных психических расстройств у лиц, которые прекращают контакт с профессиональными факторами на начальных стадиях заболевания.

Для них наиболее характерны постепенное углубление характерологических особенностей, которые сочетаются с общеневротическими синдромами — астенией, тревогой и депрессией и отражают как преморбидные характеристики, так и специфику производственных факторов.

В отличие от невротического развития личности, при характерологических развитиях не удается выявить в анамнезе реальных психогений, нет отчетливо выраженных невротических реакций и перенесенного невроза. Отмечается также и более медленное развитие болезни. У взрослых характерологические развития не приводят к грубым расстройствам поведения, длительное время сохраняется трудоспособность, социально-позитивные установки личности.

Динамика характерологических развитий позволила выделить следующие этапы их становления: первый — этап простой характерологической аномальной реакции. В целом он характеризуется раскрытием ведущего индивидуального радикала личности. Истерические, астенические, обсессивные, эксплозивные характерологические реакции становятся привычной формой ответа на сложные условия трудовой деятельности и конфликтные ситуации. К концу этого этапа характерологические реакции усложняются факультативными синдромами: исте-

рические — невротической депрессией, обсессивные — тревогой, астенические — вегетативным симптомокомплексом, эксплозивные — эмоциональной неустойчивостью. Второй — этап полиморфизма характерологических аномальных реакций. Типично усложнение структуры самих характерологических реакций: сочетание истерических и обсессивных, эксплозивных и астенических радикалов с облигатными общеневротическими синдромами — тревогой, депрессией, вегетативными расстройствами.

Зависимость дезадаптационных нарушений от психогигиенических характеристик производственной среды подчеркивается и разной их структурой. При воздействии шума и темноты преобладают экстериоризированные варианты аффективных расстройств (тревога) и характерологических реакций (истерические, астенические). При воздействии СВЧ-поля, которое не воспринимается органами чувств, характерны интериоризированные реакции (депрессия, обсессивно-фобические нарушения), приближающие клинику этих расстройств к эндогенному радикалу. В свою очередь, это приводит к разным вариантам характерологических развитий.

Для лиц, работающих в условиях темноты, наиболее характерны депривационные психические расстройства. Они включают различной выраженности проявления эмоционального напряжения, обманы восприятия и нарушения пространственного восприятия, характерологические развития. Среди аффективных расстройств наиболее часты страх и фобические нарушения, которые могут привести к полному отказу от работы в темноте и соответственно к профессиональной непригодности. Проявления страха и фобий могут быть первичными, связанными с преморбидными характеристиками личности обследованных, социально-культуральными особенностями (предрассудки, суеверия, мифы), а также могут носить вторичный характер вследствие нарастания тревожно-мнительных черт характера.

Среди обманов восприятия чаще встречаются зрительные и слуховые аффективные иллюзии и элементарные галлюцинации. Реже наблюдаются слуховые и тактильные обманы восприятия, ощущение присутствия постороннего человека. Обманы восприятия тесно связаны с сенсорной депривацией и, в свою очередь, способны усилить эмоциональное напряжение. У лиц, работающих в условиях темноты, характерологические развития чаще представлены простым астеническим, истерическим и обсессивным вариантами. Стадия органических изменений, как правило, ограничивается цереброастеническим синдромом, имеющим своеобразие из-за характерологических изменений и обманов восприятия.

Клинико-психопатологический анализ дезадаптационных психических расстройств у лиц, подвергающихся воздействию СВЧ-поля показал, что они могут быть рассмотрены в рамках единого состояния — психопатологического синдрома радиоволновой болезни, который складывается из анэргической или адинамической субдепрессии, обсессивно-фобических нарушений и характерологических развитий тормозимого круга. В зависимости от преморбидных характеристик больных может преобладать тот или иной компонент этого синдрома.

Единство рассматриваемого синдрома подчеркивается также и некоторыми общепатогенетическими механизмами, которые могут быть обусловлены поражением преимущественно лимбических структур и, особенно, гиппокампа. В свою очередь, возбуждение гиппокампа сопровождается трудностью принятия решения и депрессией, что может свидетельствовать о патогенетическом единстве депрессивных, обсессивно-фобических расстройств и характерологических развитий тормозимого круга, обусловленных воздействием СВЧ-поля.

Дезадаптационные психические расстройства у лиц, работающих в условиях шума и вибрации, чаще проявляются в виде простого астенического развития. Под действием постоянного шума развиваются преимущественно астенодепрессивные расстройства с преобладанием адинамического компонента, а импульсного шума — тревожно-гиперэстетический радикал. Поэтому астения сопровождается эмоциональной неустойчивостью и гневливой раздражительностью. В условиях шума более часты психопатоподобные расстройства возбудимого круга, что практически не встречается у лиц, ра-

ботающих в условиях темноты и, особенно, воздействия СВЧ-поля.

Вибрация привносит своеобразие в клинические проявления пограничных психических расстройств прежде всего тем, что наряду с физиогенно обусловленной цереброастенией важное значение в формировании клинической картины заболевания имеют парестезии и сенестопатии, вызванные локальной вибрацией. Эти ощущения, субъективно крайне тягостные для больных, способствуют фиксации их внимания на интерецепции, что нередко приводит к развитию ипохондрии, особенно при наличии в структуре характера психоастенических черт.

Энцефалопатические нарушения у лиц, работающих в условиях шума и вибрации, в отличие от подобных расстройств, возникающих в условиях темноты и воздействия СВЧ-полей, отличаются большей выраженностью интеллектуально-мнестически нарушений. К таким признакам следует отнести нарушения памяти и мышления, концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной нагрузке (снижение продуктивности интеллектуальной деятельности, снижение умственной работоспособности). Оценивая в целом результаты исследования мышления путем изучения пиктограмм и классификации, мы должны отметить их большое сходство с данными, полученными в психиатрической клинике у больных, страдающих умеренно выраженным психоорганическим синдромом вследствие травматического или сосудистого поражения головного мозга. У этих больных больше заметны характерологические расстройства астенического круга с гиперэстетическим радикалом, нередко с психопатизацией личности по возбудимому типу, однако выраженность астенических расстройств оказывала компенсирующее влияние на стенические черты характера.

Таким образом, знание основных закономерностей формирования пограничных психических расстройств, возникающих под влиянием физических факторов производственной среды, может помочь в разработке мероприятий, связанных с профессиональным отбором, в ранней диагностике и адекватном выборе соответствующих лечебно-профилактических мероприятий, которые целесообразно строить с учетом генеза и синдромальной структуры выявленных расстройств. Связь психических расстройств с профессиональными факторами требует при решении экспертных вопросов учета и специфических проявлений психических расстройств: депривационного синдрома (у лиц, работающих в условиях полной темноты) и психопатологического синдрома радиоволновой болезни (у лиц, имеющих длительный контакт с электромагнитными полями, шумом и вибрацией, провоцирующих раннее наступление интеллектуально-мнестических расстройств). Использование на базовых предприятиях разработанного в ходе исследования комплекса организационных мероприятий, психокоррекционных, физиотерапевтических и медикаментозных методов лечения позволило добиться снижения частоты неврозов и неврозоподобных состояний на 26% в случаях, на 20% — в днях нетрудоспособности, психосоматических заболеваний — на 9,8%, общей заболеваемости — на 8,8%.

Поступила 17.01.94.

BOUNDARY NEUROPSYCHICAL DISORDERS IN PERSONS UNDER THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS

K. K. Yakhin

Summary

Out of workers of industrial enterprises working in conditions of the effect of industrial physical factors (noise, vibration, electromagnetic fields of SHF-range, sensor deprivation) the independent group of psychical disorders is chosen, their relative specificity is stated.

СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 61:368.4 (470.41)

К ВОПРОСУ ОБ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Р. У. Хабриев, И. Г. Низамов, М. М. Зарипов, М. Ш. Латыпов

Существующие в сфере здравоохранения проблемы наиболее ощутимо проявляются при рассмотрении вопроса о переходе республики к системе обязательного медицинского страхования, так как сама идея подобной реформы возникла при поиске путей выхода отечественного здравоохранения из тяжелого и непрерывно усугубляющегося кризиса, способного привести к серьезным социальным последствиям. В соответствии с общей концепцией обязательное медицинское страхование должно обеспечить:

— привлечение в сферу здравоохранения дополнительных средств;

— специальную защиту в условиях рыночной экономики малоимущих, детей, инвалидов, пенсионеров;

— децентрализацию управления с повышением ответственности медицинских учреждений за результаты лечения;

— разнообразие организационных форм предоставления медицинской помощи;

— формирование заинтересованности населения, предприятий, учреждений управления здравоохранением в сохранении и улучшении здоровья людей [1, 4].

С целью практической реализации закладываемых в основу медицинского страхования принципов разрабатываются соответствующие законы и нормативные акты, которые должны обеспечить эффективное управление взаимоотношениями всех вовлекаемых в страхование сторон. Однако этот процесс сопряжен с различными трудностями, связанными, в первую очередь, с тем, что переход к медицинскому страхованию в том виде, в котором оно существует в развитых странах, требует определенного исходного состояния как самого здравоохранения, так и всего комплекса хозяйственно-экономических отношений в целом.

Прежде всего — это развитая рыночная инфраструктура, в том числе и в сфере оказания медицинской помощи [2, 3, 6, 8]. Для успешного развития реформы важно предусмотреть такие механизмы осуществления обязательного медицинского страхования, которые позволили бы, с одной стороны, смягчить процесс перевода здравоохранения на новые принципы организации и финансирования, а с другой — не потерять при этом преимуществ медицинского страхования, ради которых и осуществляется столь серьезная реформа. Задача эта чрезвычайно сложна и требует тщательной проработки.

Существующая в республике система предоставления медицинской помощи готова к работе на принципах непосредственных расчетов по объему оказанных услуг не в равной мере. Известно, что тяжелая экономическая ситуация с особой остротой проявляется в сельском хозяйстве, и поэтому нереально рассчитывать на то, что колхозы и совхозы смогут внести сколько-нибудь значительные суммы взносов обязательного медицинского страхования. В крупных же городах республики есть медицинские учреждения, которые по степени оснащенности и по уровню своей готовности работать в рыночных условиях ушли далеко вперед по сравнению с основной массой медицинских учреждений. В такой ситуации разбивать здравоохранение на районные уделы нецелесообразно, так как это приведет к упадку сельского здравоохранения и к серьезным деформациям в республиканской системе обязательного медицинского страхования. Таким образом, при разработке прин-

ципов медицинского страхования для республики необходимо предусмотреть такие механизмы, которые позволили бы органично сосуществовать всем медицинским учреждениям, а также обеспечить для каждого жителя республики гарантированный уровень медицинского обслуживания вне зависимости от того, в каком районе с экономической точки зрения он проживает — в слабо- или в высокоразвитом.

Кроме того, необходимо учитывать, что существующая система предоставления медицинской помощи всегда работала в условиях централизованного управления. Попытка поставить медицинские учреждения сразу в условия полной самостоятельности грозит серьезной дезорганизацией медицинского обслуживания. Этим во многом определялось стремление сохранить связи между различными структурами системы здравоохранения при разработке Закона Республики Татарстан «О медицинском страховании граждан Республики Татарстан».

Предусматриваемые этим Законом районные больничные кассы (коммунальные медицинские страховые организации) должны осуществлять аккумулирование средств страховых взносов обязательного медицинского страхования и затем так распределять полученные средства между районными учреждениями здравоохранения, чтобы обеспечить всех жителей необходимой медицинской помощью в рамках базовой программы медицинского обслуживания. Деятельность больничных касс должна строиться на основании единых республиканских правил, призванных сохранить существующие связи и взаимоотношения как внутри медицинских учреждений, так и между ними, обеспечить полноту охвата населения медицинским страхованием и финансирование медицинских учреждений в соответствии с объемом оказываемой помощи, контроль за качеством медицинского обслуживания застрахованных.

Особое внимание следует уделить формированию равноправных и партнерских отношений между лечебно-профилактическими учреждениями и больничными кассами, справедливой и эффективной системы контроля качества медицинской помощи, опирающейся на квалифицированную и объективную экспертизу. Очевидно, что изменить всю систему отношений в здравоохранении в один момент нельзя, невозможно сформировать законченную и совершенную модель медицинского страхования ни за один месяц, ни даже за год. Тем не менее главные цели и основные направления страховой реформы можно и нужно определить сегодня. В этой связи необходимо отметить, что в процессе становления обязательного медицинского страхования должны получить развитие механизмы, стимулирующие внедрение прогрессивных медицинских технологий, новых форм медицинского ослуживания (таких, например, как обслуживание семейными врачами, предоставление в рамках медицинского страхования первичной медико-санитарной и профилактической помощи, долечивание в условиях домашнего или дневного стационара) [1]. Важно, чтобы в системе обязательного медицинского страхования гражданам гарантировали не только бесплатную медицинскую помощь, но и возможность ее получения, защиты своих интересов и выбор врача.

Достижение этих целей невозможно без активной и созидательной позиции страховых организаций, осуществляющих обязательное медицинское страхование, без их непосредственной экономической заинтересованности в сохранении здоровья застрахованных, защите их прав, эффективном и качественном их лечении, снижении стоимости медицинского обслуживания, прогрессивных медицинских технологий. Опыт медицинского страхования в странах с рыночной экономикой показывает, что для формирования такой заинтересованности, кроме обязательного государственного контроля и регулирования, необходимо еще и создание условий для равноправной конкуренции между страховыми организациями [5, 6, 7].

Параллельная работа конкурирующих страховых организаций в области медицинского страхования здоровья создает предпосылки для поступательного и интенсивного развития здравоохранения, внедрения прогрессивных медицинских технологий, то

есть тех достижений науки и практики, которые определяют лицо современного здравоохранения в развитых странах [5, 7]. Кроме того, при одновременной работе в сфере здравоохранения нескольких конкурирующих организаций создаются условия для снижения стоимости медицинских услуг за счет более эффективного использования имеющихся ресурсов. При этом надо иметь в виду, что эффективные методы, получив развитие в той или иной страховой организации, затем неизбежно распространяются на все здравоохранение в целом. В то же время при формировании системы конкуренции в сфере обязательного медицинского страхования недопустимы поспешность и скоропалительность. Организация обязательного медицинского страхования требует высокого уровня компетенции и надежности во всех звеньях. Особенно это необходимо сегодня, в условиях экономической нестабильности. Кроме того, следует учитывать определенную инертность и консерватизм любой большой системы, тем более такой сложной, как здравоохранение. Поэтому все изменения, а тем более такие масштабные, как страховая реформа, нужно проводить постепенно и поэтапно на основе четко определенной концепции и стратегии. Принятый последней сессией Верховного Совета Республики Татарстан Закон «О медицинском страховании граждан Республики Татарстан» предусматривает постепенное продвижение здравоохранения к развитым формам обязательного медицинского страхования через последовательные и наиболее приемлемые в конкретной экономической, организационной и социально-политической ситуации промежуточные этапы.

На сегодняшний день наиболее приемлемой представляется сформулированная в Законе система, опирающаяся на специально создаваемые государственные районные больничные кассы как механизм отработки экономических взаимоотношений в здравоохранении, объединенных единой республиканской системой сбора и распределения средств страховых взносов, контроля за соблюдением требований Закона всеми субъектами медицинского страхования, обеспечения финансовой и организационной стабильности обязательного медицинского страхования в республике.

Следующим этапом развития могли бы стать реализация принципа конкуренции между страховыми организациями, предоставление большей самостоятельности государственным лечебно-профилактическим учреждениям, бо̀льших прав формирующимся негосударственным медицинским учреждениям, развитие новых форм организации медицинского обслуживания, в том числе такой, как институт семейного врача. Таким образом, наиболее перспективной в сложившейся ситуации организационной стратегией представляется эволюционная стратегия развития системы обязательного медицинского страхования в республике, главной целью которой должно стать максимальное использование экономических стимулов к сохранению и укреплению здоровья населения, интенсивному и комплексному развитию здравоохранения при условии соблюдения принципов эволюционности, стабильности и надежного государственного контроля. Такая эволюционная стратегия позволит в результате соединить в себе все преимущества медицинского страхования и в то же время предотвратить неконтролируемые деструктивные явления, сопряженные с любой реформой, тем более в такой сложной структуре, как здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Комаров Ю. М.*//Здравоохр. Российск. Федерации.—1991.—№ 9.—С. 3 — 6.
2. *Макулин А. В.*//Здравоохр. Беларус.—1990.—№ 10.—С. 24.
3. *Шахов В. В.* Введение в страхование.—М., 1992.
4. *Шейнман И. М.* Бюджетно-страховая система здравоохранения. Основные характеристики и методы построения.—Кемерово, 1992.
5. Competetive Health Care in Europe. Future Prospects/Ed. by A. Casparie et al. Aldershat.— 1990.— P. 112.
6. *Culyer A.* Competition and Markets in Health Care: What we know and what we don't. York Centre for Health Economics Occasional Paper.— March.— 1989.
7. *Hurst S.* Reforms in Health Care in Seven European Nations. Health Affairs (Fall 1911).— P. 13—16.
8. Insurance in developing Countries. The Social Security Approach. ILO.— Geneva.— 1990.— P. 73—74.

Поступила 20.12.93.

УДК 616.31—053.2+039.71

ЗАВИСИМОСТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ОТ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ

А. Н. Галиуллин

Кафедра социальной гигиены и организации здравоохранения (зав.— проф. А. Н. Галиуллин) Казанского медицинского института

Не будет преувеличением, что из ныне регистрируемых заболеваний самыми распространенными являются болезни зубов и органов полости рта.

В настоящем исследовании была поставлена цель обосновать систему комплекса мер по управлению профилактикой этих заболеваний среди детского населения на основании изучения влияния социально-гигиенических, медико-биологических, медико-демографических факторов на уровень стоматологических заболеваний детей.

Стоматологическая заболеваемость (кариес, поражения краевого пародонта, некариозные заболевания, зубочелюстные аномалии и заболевания слизистой оболочки полости рта) среди детского населения была изучена в 5 городах Среднего Поволжья (Казани, Набережных Челнах, Зеленодольске, Чебоксарах, Йошкар-Оле). Были осмотрены 11533 ребенка в возрасте от периода новорожденности до 15 лет, проживающих в 9820 семьях. Полученные данные были подвергнуты клинико-статистическому анализу.

В связи с комплексным характером исследования в работе использован широкий спектр социально-гигиенических, санитарно-гигиенических, статистических, математических, экспериментальных, клинических, иммунобиологических и других методов.

Исследования показали, что 22,1% обследованных детей проживают в неблагоприятных жилищных условиях, 14,0% — воспитываются в неполных семьях; у каждого шестого ребенка один из родителей злоупотребляет алкоголем; 16% будущих матерей употребляли алкоголь во время беременности; 76,4% детей неправильно чистят зубы; полость рта у 46,6% детей не санирована.

Наименьший уровень стоматологической заболеваемости наблюдается у детей в течение первых двух лет жизни, затем отмечается интенсивный рост этой патологии. В возрастном интервале от 1 до 4 лет заболеваемость кариесом увеличивается в 8,5 раза, у 5-летних показатели стабилизируются и сохраняются на уровне 68,3 на 100 детей. В возрасте от 8 до 9 лет этот показатель достигает своего пика — 94,8%.

С возрастом обнаруживается тенденция и к росту зубочелюстных аномалий. Частота заболеваний краевого пародонта увеличивается с 1,4 у детей одного года до 47,7—47,9 на 100 обследованных в возрасте от 13 до 15 лет, некариозных заболеваний — от 6,5 до 16,2 на 100 детей. Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей старшего возраста наблюдаются существенно реже.

У детей ясельного возраста кариозные поражения составляют 33,9%. Частота заболеваний краевого пародонта у детей дошкольного возраста варьирует от 4,2 до 15,8%. Доля заболеваний слизистой оболочки полости рта с возрастом снижается с 7% до 1,8%.

Для комплексной оценки стоматологической заболеваемости нами использован суммарный индекс нормированных интенсивных показателей (НИП). По этому индексу наиболее высокий уровень заболеваемости (6,18) обнаруживается в Казани. Сравнительно невысокая заболеваемость полости рта на одного обследованного (3,74) выявляется в г. Зеленодольске.

Было изучено влияние неблагоприятных социально-гигиенических, медико-биологических и других факторов на возникновение кариеса зубов, начиная с антенатального периода и по достижении ребенком 15 лет, а заболеваний краевого пародонта — с рождения ребенка. Неблагоприятные антенатальные факторы в названных городах имели место у 86,4% обследованных беременных. В формировании кариеса зубов у детей в дошкольном возрасте участвуют более 19 антенатальных факторов, среди которых доминируют употребление алкоголя во время беременности, неблагоприятный психологический климат в семье, острые заболевания, перенесенные во вре-

мя беременности, осложнения беременности, хронические заболевания беременной. Однако с возрастом (7—15 лет) влияние этих факторов заметно ослабевает. В школьном возрасте наиболее существенно проявляется сочетание всех неблагоприятных антенатальных факторов ($\eta 2 = 5{,}0\%$; $P < 0{,}01$).

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что среди неблагоприятных социально-гигиенических факторов в семье, влияющих на заболеваемость детей кариесом зубов, преобладали низкий образовательный уровень матери — 8 классов и ниже ($\eta 2 = 25{,}4\%$; $P < 0{,}001$), неполная семья ($\eta 2 = 5{,}4$; $P < 0{,}001$), плохие материально-жилищные условия семьи ($\eta 2 = 5{,}3\%$; $P < 0{,}001$).

Выраженное отрицательное влияние оказывает злоупотребление рафинированными углеводами (более 60 г в день) ребенком ($\eta 2 = 53\%$; $P < 0{,}001$) и матерью во время беременности ($\eta 2 = 41{,}8\%$; $P < 0{,}001$), а также недостаточное содержание фтора в питьевой воде, потребляемой ребенком ($\eta 2 = 35\%$; $P < 0{,}001$).

О существовании тесной связи между здоровьем ребенка и кариесом зубов общеизвестно, однако сила влияния этих факторов не изучена. Исследования показали, что на формирование кариеса зубов у детей как в школьном, так и в дошкольном возрасте существенно влияют перенесенные острые (29,8%; $P < 0{,}001$) и хронические заболевания (8,7%; $P < 0{,}001$; 4,1%; $P < 0{,}01$). Кроме того, сказываются недоступность и несвоевременное получение стоматологической помощи, нарушение участковости, отдаленность стоматологических учреждений от места жительства ребенка (более одного часа езды). Сила воздействия этих факторов колебалась от 45% до 1,8%.

Многофакторный дисперсионный анализ выявил, что в формировании поражений краевого пародонта у детей в дошкольном возрасте участвуют 29 неблагоприятных разнообразных социально-гигиенических и других факторов. Сильное действие на формирование этой патологии у школьников оказывают 22 фактора.

В целях изучения эффективности медико-социальной профилактики кариеса зубов у детей раннего и дошкольного возраста по антенатальным факторам нами был проведен эксперимент в женских консультациях, детских садах и школах г. Казани. Под наблюдением находились 314 беременных, 419 детей дошкольного возраста, 375 учащихся. Устранение (ослабление) влияния 44% социально-гигиенических и медико-биологических неблагоприятных факторов в периоде беременности позволило у детей 2-летнего возраста уменьшить распространенность кариеса зубов на 25,8%, интенсивность — на 16,6% по сравнению с данными контроля.

Благодаря комплексу медико-социальных мероприятий, проведенных у детей в возрасте от 3 до 6 лет в течение двухлетнего периода наблюдения с устранением неблагоприятных факторов на 56,3%, те же показатели были еще выше: распространенность кариеса зубов уменьшилась на 30,3%, интенсивность — в 6,6 раза. У детей школьного возраста при ослаблении неблагоприятных факторов на 65,9% первый показатель снизился на 22,6%, второй — в 2,3 раза по сравнению с контролем. Редукция кариеса достигла 50—95% в зависимости от степени благоприятности прогноза, при этом частота поражений краевого пародонта снизилась до 8 раз.

Таким образом, удалось создать систему медико-социальной профилактики основных стоматологических заболеваний, которая существенно сокращает заболеваемость кариесом и краевым пародонтом, дает не только значительный медицинский, но и большой экономический эффект. В конечном же счете улучшается здоровье детского населения.

Поступила 20.01.94.

DEPENDENCE OF THE INCIDENCE OF SOME STOMATOLOGIC DISEASES OF CHILDREN ON SOCIAL AND HYGIENIC CONDITIONS

A. N. Gainullin

Summary

The elimination of the effect of 44% social and hygienic medicobiologic unfavourable factors in the woman pregnancy period allows to reduce the incidence of dental caries in chidren up to 2 years of age by 25,8%, the intensity — by 16,6% as compared with control. The complex of medicososial measures in children aged 3 to 6 years in the two-year observation period eliminating the unfavourable factors by 56,3% allows to reduce the incidence of dental caries as compared with control by 30,3%, the intensity — by a factor of 6,6. In children of school age with decreasing unfavourable factors by 65,9% as a result of the one-year medicosocial measures the incidence of dental caries reduces by 22,6% and the intensity — by a factor of 2,3 as compared with control. The reduction of caries amounts to 50 — 95% depending on the favourable prediction extent. As this takes place the degree of marginal parodontium lesion reduces by a factor of 8.

УДК 614.1:313.13:616—053.2

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В СЕМЬЯХ, ИМЕЮЩИХ ФАКТОРЫ СОЦИАЛЬНОГО РИСКА

А. Х. Яруллин

Кафедра общей гигиены и гигиены детей и подростков (зав.— проф. А. Х. Яруллин) Казанского медицинского института

Кардинальные изменения, произошедшие в нашей стране за последнее десятилетие, кризис в экономике и обнищание значительной части населения не могли не сказаться на состоянии здоровья последних. В этих условиях при оценке медико-демографических показателей, особенно женского и детского контингентов, важное значение приобретают знание и учет факторов социального риска семей. В работах ряда авторов [1—3] отмечалась необходимость изучения комплекса социально-гигиенических, социально-экономических, социально-психологических, медико-биологических и других факторов, действующих в семьях, и выделения групп семей с факторами риска. Такие исследования нацелены на разработку конкретных рекомендаций, реализуемых в ходе дифференцированного медицинского наблюдения за семьями, в первую очередь за так называемыми приоритетными, которые нуждаются в целенаправленных профилактических мероприятиях со стороны не только медицинских служб, но и государственных, и общественных.

К приоритетным принято относить следующие семьи: 1) молодые и неполные; 2) с неблагоприятным психологическим климатом; 3) в которых один из родителей страдает хроническим заболеванием; 4) имеющие недоношенного ребенка или с врожденной патологией, дефектом развития; 5) многодетные семьи; 6) с плохими материально-жилищными условиями; 7) с наличием вредных привычек, традиций и обрядов.

Из 12748 охваченных наблюдением семей выделены 2764 (21,7%) семьи, имеющие различные факторы социального риска. При этом мы придерживались приведенной выше классификации приоритетных семей с некоторой конкретизацией социальных факторов риска. Каждая группа выделенных семей имела только один фактор социального риска. Так, в группу с неудовлетворительными материально-жилищными условиями вошли только семьи с числом баллов от 8,1 до 10,0, неполные семьи—состоящие только из матери и ребенка, многодетные — имеющие 3 детей и более. В отдельные группы выделены семьи со следующими факторами риска: мать или оба родителя являются учащимися; труд матери связан с профессиональными вредностями; семьи, в которых имело место мертворождение или смерть ребенка в раннем возрасте, родители, злоупотребляющие алкоголем; курящие супруги; мать или отец страдают хроническими заболеваниями; неблагополучный психологический климат в семье. В этих семьях были изучены медико-демографические показатели и заболеваемость детей в возрасте от периода новорожденности до 7 лет (см. табл.).

Социальный состав семей с факторами риска был различным. В группе семей с неудовлетворительными материально-жилищными условиями доля рабочих составила 40,5%, служащих—41,6%, учащихся —9,5%, других — 8,4%. Многодетные семьи в большинстве состояли из рабочих (62,2%), служащих было в 2 раза меньше (30,8%), довольно значительную долю занимали домохозяйки (29,7%). В семьях курящих и злоупотребляющих алкоголем преобладали лица рабочих профессий (73,4%), работники торговли и общественного питания (83,5%). В группу семей, в которых труд матери был связан с производственными вредностями, вошли женщины, занятые на химических и нефтехимических предприятиях. В семьях, выделенных нами по признаку «больные супруги», в 42,6% случаев больными являлись мужья, в остальных — жены. Преобладали болезни сердечно-сосудистой системы (56,4%), затем следовала патология почек и мочевыводящих путей (25,3%), органов пищеварения (10,6%), другие расстройства (7,7%). У 76,2% женщин одновременно с сома-

Медико-демографические показатели и заболеваемость детей в семьях, имеющих факторы социального риска

Факторы социального риска	Частота на 1000 семей					Заболеваемость на 1000 детей от периода новорожденности до 7 лет
	родов	абортов	осложнений беременности	перинатальной смертности	младенческой смертности	
Неудовлетворительные материально-жилищные условия	141,5	269,6	497,1	26,7	21,0	4800—4600
Мать или оба родителя студенты, учащиеся	190,0	210,0	425,0	40,0	25,0	5275—4450
Труд матери связан с профессиональными вредностями	117,2	242,0	562,5	78,1	31,2	5300—4375
Неполные семьи	15,1	262,6	606,0	35,3	30,3	5025—4040
Многодетные семьи	434,8	204,3	421,7	26,1	30,4	5021—4630
Семьи, в которых имели место мертворождение, смерть ребенка в раннем возрасте	22,7	290,9	450,0	72,7	36,3	6022—5436
Злоупотребление алкоголем	52,0	300,0	600,0	80,0	40,0	6820—6400
Курящие родители	109,7	221,9	548,8	58,5	31,7	6500—5900
Больные супруги	33,3	260,0	668,4	60,3	26,6	4000—3330
Неблагополучный психологический климат в семье	107,0	211,0	599,4	51,9	29,3	4300—3680
Всего	125,9±6,3	246,7±8,2	534,0±9,5	51,0±4,2	29,1±3,2	5345—4748
Семьи, не имеющие факторов риска	186,3±4,9	203,0±5,3	194,6±5,0	17,1±1,6	15,0±1,5	4381—3867
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

тическими заболеваниями наблюдались различные нарушения в половой сфере.

В ходе изучения медико-демографических процессов и заболеваемости детей в группах семей с факторами социального риска и без них были выявлены значительные различия в частоте искусственных прерываний беременности, осложнений беременности и в родах, уровнях перинатальной и младенческой смертности ($P<0,001$). Высокая частота осложнений беременности и в родах, перинатальной и младенческой смертности, наименьшее число родов и наибольшее количество абортов наблюдались в неполных семьях, злоупотребляющих алкоголем и курением, страдающих хроническими заболеваниями, в тех семьях, в которых имели место мертворождение или смерть ребенка в раннем возрасте, неблагоприятные условия труда женщины, плохое состояние здоровья супругов, неблагополучный психологический климат (см. табл.).

Результаты нашего исследования показывают, что каждый третий ребенок в возрасте до 14 лет проживает в семье, имеющей тот или иной фактор социального риска, а 13% детей — в семьях с двумя и более факторами риска. С увеличением возраста доля детей, проживающих в семьях с несколькими факторами риска возрастает — с 10% в группе детей раннего возраста до 17% у детей среднего школьного возраста. В неблагоприятных жилищных условиях проживают около 20% детей в возрасте до 14 лет. Почти каждый восьмой ребенок воспитывается в неполной семье. Неудов-

летворительный морально-психологический микроклимат в семье наблюдается в 16,3% обследованных семей. В семье каждого седьмого ребенка имеет место злоупотребление алкоголем одним из родителей или другими членами семьи. В семьях более половины обследованных детей имеются курящие члены семьи, причем в 74,5% случаев допускается курение в жилых помещениях.

Заболеваемость детей в возрасте до 14 лет включительно в семьях с одним фактором социального риска составляет 2630,2, с сочетанием таких факторов —2785,3 на 1000 детского населения, а в семьях без таких факторов — только 2281,0.

Экономический кризис, который переживает наше общество в настоящее время, несомненно, будет способствовать усилению неблагоприятного влияния факторов социального риска семей на здоровье матери и ребенка, а следовательно, на заболеваемость детского контингента, в конечном же итоге негативно скажется на темпах воспроизводства населения. Об этом свидетельствует тот факт, что в начале 90-х годов число умерших в нашей стране уже превышало число родившихся.

Разработка демографической политики и мероприятий по охране здоровья женщин и детей в таких условиях — сложная и многоплановая задача. Конкретное содержание этой политики, ее направленность и методы должны определяться и осуществляться не только демографами и врачами, но и государственными и общественными организациями, а по мере вхождения в рыночные отношения — акционерными обществами и предпринимателями. Меры демографической политики и оздоровления женщин и детей следует включать в планы социального развития как предприятий, городов, регионов, так и страны в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гринина О. В., Паначина М. И., Важнова Т. В.* Социально-гигиеническое изучение семьи.— М., 1985.

2. *Каткова И. П., Соколова О. И.*//Сов. здравоохр.— 1987.—№ 2.— С. 34 — 39.

3. *Сафонова Т. Я.*//Сов. здравоохр.— 1991.— № 9.— С. 48 — 51.

Поступила 20.02.94.

MEDICODEMOGRAPHIC INDICES AND SICKNESS RATE OF CHILDREN IN FAMILIES WITH SOCIAL RISK FACTORS

A. Kh. Yarullin

Summary

The problems of birth rate, abortion rate, complications of pregnancy and birth, perinatal and infant death rate, sickness rate of children in families with various factors of social risk: bad economic and living conditions, bad habits, unfavourable conditions of work, young age of parents, incomplete large families are considered.

НОВЫЕ МЕТОДЫ И ИНСТРУМЕНТЫ

УДК 541.138:621.35

РОЛЬ СОСТАВА ЭЛЕКТРОЛИТА И РЕЖИМОВ ЭЛЕКТРОЛИЗА В ПРОЦЕССАХ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ

И. А. Абдуллин

Кафедра бионеорганической химии (зав.— проф. И. А. Абдуллин) Казанского медицинского института

Разработка новых материалов и покрытий с заранее заданными свойствами является одним из важнейших вопросов современной технологии. Большими возможностями в этом плане обладают композиционные электрохимические покрытия (КЭП). Использование их, наряду с экономией металлов, позволяет получить покрытия с уникальными свойствами. Однако до сих пор разработка составов электролитов-суспензий (ЭС) и режимов электроосаждения, обеспечивающих получение покрытий с требуемыми функциональными свойствами, носила эмпирический характер.

Целью настоящей работы являлось развитие теоретических представлений о роли состава электролита и режимов электролиза при формировании КЭП с разработкой на их основе технологии нанесения покрытий с нужными свойствами, в том числе и для медицинских инструментов [1—3].

Макрокинетика образования КЭП представляется стадиями транспортировки частиц второй фазы, удерживания дисперсных частиц (ДЧ) у поверхности катода и их заращивания электроосаждаемым металлом. Из практики получения КЭП известно стимулирующее

воздействие небольших добавок веществ молекулярного и ионного типов на соосаждение частиц второй фазы ЭС с металлами. К ним были отнесены и некоторые аминопроизводные: этилендиамин (E_n), полиэтиленполиамин (ПЭПА), трилон Б (ТБ) и другие, которые являются основой комплексных электролитов. Механизм действия этих стимуляторов до сих пор не раскрыт, поскольку специально его не изучали. Поэтому были проведены адсорбционные, электрокинетические и другие исследования с целью раскрытия роли состава электролита в образовании КЭП. Установлена адсорбция E_n, ПЭПА, ТБ на ртутном и твердых монокристаллических (Z_n, Cd) электродах [4]. Объемными методами анализа, а также по измерению дифференциальной емкости ртутно-капельного электрода до и после длительного пребывания ДЧ в модельных растворах ЭС показана адсорбция E_n, ПЭПА, ТБ и на частицах второй фазы.

Адсорбция этилендиаминовых и трилонатных комплексов металлов на ДЧ установлена с помощью ряда независимых методов, и она сопровождается изменением дзета-потенциалов, что способствует электростатическому вкладу в контакт сцепления частиц с катодом. В то же время даже одинаковый заряд ДЧ и металла не препятствует образованию КЭП, что вызвано сближением состава и свойств их поверхностных слоев, приводящих к увеличению сил гидрофобного взаимодействия [12]. Таким образом, адсорбция компонентов электролита на соосаждаемых поверхностях является необходимым условием образования КЭП как на стадии удерживания, так и на стадии заращивания ДЧ металлом матрицы. Удерживаемые на катоде частицы стимулируют зародышеобразование вблизи контакта с металлом, что способствует их заращиванию.

Природа электролита также влияет на скорость зародышеобразования: при переходе от сернокислых электролитов цинкования к комплексным оно возрастает в ряду лигандов $H_2O > ТБ > E_n > ПЭПА$ [5].

Наблюдаются и структурные изменения металла матрицы, которые становятся еще более значительными при переходе к электролитам, содержащим поверхностно-активные вещества (ПАВ). Например, сильное ингибирующее действие препарата ДС-10 приводит к значительному уменьшению размеров зерна осадка. Сходным образом воздействует ПЭПА на структуру матрицы. Значительно бóльшая энергия адсорбции компонентов ПАВ по сравнению с энергией адгезии частиц нивелирует влияние ДЧ на структуру осадка металла [6].

Изменения в условиях электрокристаллизации металлов приводят к формированию осадков с морфологией поверхности, микрорельеф которой обеспечивает удержание частиц соответствующих ему размеров. Послойное изучение КЭП системой «TAS plus» показало равномерное распределение ДЧ определенных фракций по толщине покрытий, что связано с воспроизводимой во времени микротопографией поверхности, определяемой составом электролита [7]. Эти данные свидетельствуют о возможности не только прогнозирования соосаждения частиц с металлом, исходя из природы ДЧ и электролита, но и получения микрооднородных по составу КЭП.

Переход от постоянного режима к электролизу периодическим током определенной формы, частоты и амплитуды позволяет управлять скоростями катодного или анодного процессов, что способствует равномерному выделению металла по поверхности катода и формированию малопористых КЭП [11]. Наблюдаемое равномерное распределение зародышей осадка металла и частиц второй фазы по поверхности катода дополнительно указывает на выравнивание локальных условий электрокристаллизации. Последнее обеспечивает заращивание частиц, близких друг другу по размерам, то есть имеет место фракционный отбор ДЧ в матрицу осаждаемого металла.

Стимуляция зародышеобразования при уменьшении $\beta = I_m^к / I_m^а$ (отношение тока максимума в катодном полупериоде к току максимума в анодном полупериоде) согласуется с повышением сцепления осадка с основой и микротвердости. Микрошероховатость поверхности КЭП с ростом $I_m^а$ уменьшается. Наблюдаемое при этом уменьшение предела прочности покрытий на растяжение коррелирует с ростом относительной величины удельного электросопротивления $\rho_{300k}/\rho_{4,2k}$. Последнее, по-видимому, отражает общее увеличение протяженности межзеренных границ и накопление на них примесей (оксиды, гидроксиды, ДЧ и др.) [10]. Подобное заключение подтверждено наблюдениями за формированием композиций из расплава и согласуется с известными в металловедении представлениями.

Отмеченное положительное влияние периодического тока — стимулирование зародышеобразования, создание однородного микрорельефа и состояния поверхности в сочетании с упорядоченным распределением ДЧ в матрице и явлением фракционного отбора — открывает новые перспективы управления процессами формирования КЭП.

Адсорбированные компоненты ЭС на поверхности соосаждаемых фаз влияют на силы удерживания ДЧ как чисто электростатически, так и за счет образования многочисленных связей металл—ДЧ «мостиковыми» частицами адсорбатов. Эта форма гидрофобного взаимодействия ослабляет расклинивающее действие жидкостной прослойки, упрочняя сцепление. Адсорбированные комплексные ионы уменьшают обеднение околокатодного пространства вблизи удерживаемых на катоде ДЧ, что дополнительно стимулирует зародышеобразование; повышенная подвижность адсорбционного равновесия допускает своеобразное «стекание» реагирующих ионов с поверхности ДЧ. Не исключается также и эстафетно-миграционный их перенос.

Таким образом, адсорбция одних и тех же компонентов электролита на поверхности соосаждаемых фаз ведет к увеличению времени сцепления и облегчению заращивания частиц, следовательно, налицо адсорбционное стимулирование соосаждения при формировании КЭП.

Другая общая закономерность образования КЭП связана с соответствием микрорельефа непрерывно возобновляемой поверхности размерам удерживаемых и заращиваемых частиц. Управление этим фактором при электрокристаллизации металла приводит к фракционному отбору, суть которого выравнивание локальных условий выделения металла. Это нивелирование обеспечивает воспроизводимое во времени состояние и рельеф поверхности, что способствует равномерному распределению и заращиванию ДЧ близких размеров.

Особенностями выделения металла в режимах периодического тока объясняется своеобразная «гомогенизация» состояния осадка

и его микрорельефа, которая обеспечивает повышенную равномерность распределения ДЧ не только по поверхности, но и по объему покрытий. Использование в таких условиях ДЧ узких фракций позволяет существенно увеличить их содержание в КЭП [8].

Таким образом, управление условиями электрокристаллизации металла путем вариации природы, состава ЭС и режимов периодического тока позволяет получать композиционные покрытия необходимого состава. Дополнительная химико-термическая обработка существенно повышает функциональные свойства КЭП [9].

Разработанные на основе технологии получения КЭП внедрены на многих машиностроительных и химических предприятиях. Покрытия типа Ni—NiP—ZrO_2, Ni—NiP—TiO_2, Ni—Al_2O_3, Ni — алмаз позволили повысить работоспособность в 1,5—2 раза зубных боров, удерживающую способность иглодержателей и других изделий, работающих на износ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдуллин И. А., Сайфуллин Р. С. и др.* Новости медицинской техники.— Сборник ВНИИМП.— М., 1977.— С. 11 — 13.
2. *Абдуллин И. А., Сайфуллин Р. С., Шамгунова С. В.* Новости медицинской техники.— Сборник ВНИИМП.—М., 1977.— С. 68 — 71.
3. *Абдуллин И. А., Сайфуллин Р. С., Касимова Л. Б.* Прикладная электрохимия.—Казань, 1977. Вып. 6.
4. *Абдуллин И. А., Головин В. А. и др.*// Изв. вузов.— Сер. Химия и хим. технол.— 1982.— Вып. 2.— С. 246 — 247.
5. *Абдуллин И. А., Головин В. А.*//Защита металлов.— 1983.— № 1.— С. 161 — 163.
6. *Абдуллин И. А., Головин В. А.* Прикладная электрохимия.— Казань, 1984.
7. *Абдуллин И. А., Ларионов В. Е., Тимкин В. В.*//Вестн. машиностр.— 1992.— № 6 — 7.— С. 61 — 62.
8. *Абдуллин И. А., Головин В. А., Давлиев М. М.*//Вест. машиностр.— 1989.— № 7.— С. 62 — 64.
9. *Абдуллин И. А., Рязанов И. А.* Диффузионное насыщение и покрытия на металлах.— Киев, 1988.
10. *Валеев И. М., Абдуллин И. А. и др*// Электрохимия.— 1982.— № 4.—С. 545 — 547.
11. *Давлиев М. М., Абдуллин И. А. и др.*// Электрон. обработ. материал.— 1986.— № 3.— С. 26 — 28.
12. *Полукаров Ю. М., Лямина Л. И. и др.*// Электрохимия.— 1978.— Вып. 11.— С. 1635 — 1645.

Поступила 17.01.94.

ROLE OF ELECTROLYTE COMPOSITION AND ELECTROLYSIS CONDITIONS IN THE PROCESSES OF FORMATION OF COMPOSITE ELECTROCHEMICAL COATINGS

I. A. Abdullin

Summary

It is possible to obtain the microhomogenous composite electrochemical coatings with necessary properties by variation of electrolyte composition and electrolysis conditions. The proposition of adsorptional stimulation of coprecipitation of dispersed particles with electrodeposited metal and the match between the cathode surface microlief and the dimensions of coprecipitated particles is proposed. The use of periodic current regimes allows to control this phenomenon. Based on the suggested propositions the coating application processes are developed allowing to increase the working capacity of the products wearing out by a factor of 1,5—2.

УДК 615.472

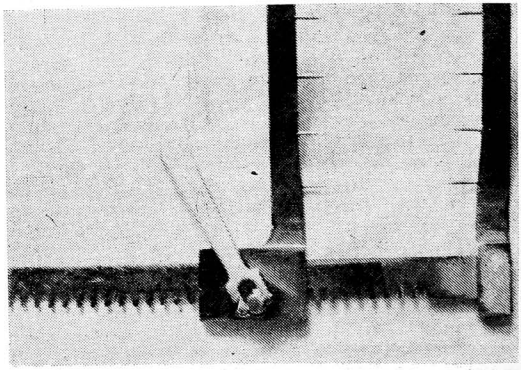
УСТРОЙСТВО ДЛЯ ВРЕМЕННОЙ ОСТАНОВКИ НАРУЖНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Г. А. Измайлов, С. Г. Измайлов

Кафедра общей хирургии (зав.— доц. В. Ю. Терещенко) Казанского медицинского института

Наиболее простым способом остановки наружного кровотечения является механическое сдавливание кровоточащих сосудов. Гемостаз чаще осуществляют прижатием магистральных сосудов проксимальнее раны с помощью резинового бинта, жгута или компрессора. Однако такой метод обладает недостатками: 1) положительный эффект наблюдается лишь в тех случаях, когда в толще тканей имеется костная основа; 2) из кровообращения выключается обширная зона тканей; 4) существует риск травмирования основных нервных стволов и сосудов; 4) длительность ограничивается 2 часами; 5) после снятия жгута возможно развитие турникетного шока.

С целью исключения указанных недостатков нами сконструировано и успешно используется в клинической практике новое устройство (см. рис.) для остановки наружного кровотечения из ран кожи и подкожной клет-



Общий вид устройства с игольчатыми захватами мягких тканей (объяснения в тексте).

чатки. Оно состоит из зубчатой рейки с неподвижной и подвижной браншами, храпового механизма с ручкой. Бранши несъемные, в поперечном сечении плоской формы. На их внутренних торцовых гранях размещены тонкие изогнутые шипы. К устройству придаются металлические защитные чехлы, которые надевают на бранши для предупреждения затупления шипов.

Устройство применяют следующим образом. Вращением ручки регулируют расстояние между браншами так, чтобы острия шипов касались кожного покрова на расстоянии 4—6 см от краев раны. Затем одновременно надавливают пальцами на бранши, при этом шипы внедряются в кожный покров и в ткани, лежащие глубже. Медленным вращением ручки храпового механизма бранши сводят, при этом края раны стягиваются шипами и смыкаются. После создания необходимого для остановки кровотечения давления на ткани краев раны при необходимости производят первичную или вторичную хирургическую обработку. Рану послойно зашивают и устройство удаляют. Установка устройства на ране осуществляется посредством выполнения простой, непродолжительной технологической операции — путем разведения и сближения бранш ручкой храпового механизма.

С 1980 г. оперативное лечение с применением предложенного нами устройства перенесли 58 больных со случайными и послеоперационными ранами верхних и нижних конечностей. У всех больных наблюдался удовлетворительный результат. Опыт практического использования устройства подтверждает важность надежной фиксации мягких тканей при их послойном сшивании, при этом достигается адаптация краев по всей длине раны.

Простота наложения устройства и высокая эффективность гемостаза позволяют расширить область его применения на все части тела человека. Устройство может быть использовано медперсоналом низкой квалификации — медсестрами, санитарами, что представляет особую ценность в условиях военно-полевой хирургии при массовых поражениях. В таких ситуациях данный способ остановки кровотечения может стать методом выбора.

Поступила 20.01.94.

DEVICE FOR TEMPORARY ARREST OF EXTERNAL BLEEDING

G. A. Izmailov, S. G. Izmailov

Summary

The device is proposed for the arrest of external bleeding from soft tissue wounds of skin and subcutaneous fat. The use of this device suggests the importance of reliable fixation of soft tissue in suture. The adaptation of edges along the wound length is achieved. The ease of this device allows to use it for all parts of the human body.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 092

ВОСПОМИНАНИЯ О МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ

А. И. Голиков
(Казань)

В августе 1919 г. я приехал в Казань из глуши Пензенской губернии (б. Чембарский уезд, ныне Белинский район Пензенской области, в 50 км от станции железной дороги), ибо весной того года подал заявление в Казанский университет с просьбой зачислить меня на математическое отделение физмата. Для приема в студенты достаточно было подать документы об окончании среднего учебного заведения (гимназии, реального училища). Не найдя себя в числе принятых на физмат, я стал просматривать другие списки и к своему удивлению обнаружил себя среди поступивших на медицинский факультет. Обратившись к секретарю по студенческим делам (Муравцев), получил в ответ: «В следующий раз будете писать более разборчиво». Включить меня в список зачисленных на физмат секретарь отказался и сказал: «Будете вновь поступать в следующем году». Средств на обратную дорогу не было, равно и смысла в этом я не видел. Поступив на работу конторщиком-счетоводом в механический подотдел Дорожного отдела Казанского комитета государственных сооружений (Комгосоор), я с усердием стал посещать лекции как на физмате, так и на медицинском факультете. В начале декабря был мобилизован и служил красноармейцем в 5-м запасном полку в Октябрьских казармах Казани (студенческий батальон). В 1920 г. меня откомандировали на борьбу с эпидемией сыпного тифа, оспы, холеры и иных инфекций в Елабужский, Краснококшайский (ныне Марий Эл), Мензелинский и другие кантоны Казанской губернии. Одновременно я работал сотрудником газеты «Знамя Революции», где в то время редактором был В. Бахметьев. Осенью 1920 г. вместе с другими студентами на основании постановления Совета Труда и Обороны (СТО) меня восстановили на 1-м курсе медицинского факультета КГУ.

На 1-й курс медфака было зачислено огромное число студентов (около полутора тысяч); впервые двери вузов были широко открыты для всех желающих и отказов в приеме не было. Однако далеко не все зачисленные на медфак начали заниматься, а из оставшихся многие отсеялись после первого же экзамена по анатомии, оказавшегося камнем преткновения для большинства. Имели немалое значение и весьма трудные условия жизни в Казани (отсутствие общежитий, студенческих столовых, скудное питание, недостаток книг и учебных пособий и многое другое). К концу учебного года число студентов на курсе упало до 300—350 человек и на этом уровне с некоторыми колебаниями держалось все последующие годы до окончания курса.

Социальный состав, национальность, убеждения, взгляды студенчества того времени характеризовались крайней неоднородностью. Были здесь и дети служащих, чиновников, купцов, духовенства и других представителей буржуазии, зажиточных крестьян и плохо одетая, часто в солдатских шинелях, молодежь, вернувшаяся с различных фронтов борьбы молодой республики с многочисленными внутренними и внешними врагами. Это была огромная масса молодых людей, крайне различная по убеждениям, взглядам, объединенная лишь общим желанием учиться в вузе. Организовать такую массу принятых в вуз было крайне трудно: партийная и профсоюзная организации были слабы, не хватало людей и опыта. Единственным, традиционно сложившимся студенческим органом самоуправления был старостат, который получил название курсового комитета.

Первые годы после Октябрьской революции курсовые комитеты сыграли немалую организующую роль. Они были выборными и состояли из членов-старост, закрепленных за отдельными кафедрами и клиниками. Старосты должны были поддерживать постоянную связь с представителями кафедр, они договаривались о времени и условиях прохождения практических и лабораторных занятий, проведения лекций, зачетов и экзаменов. Курсовые комитеты участвовали в составлении программ учебных занятий, в последующие годы — производственной практики. Кроме того, на их плечи в те годы легли и другие обязанности, вызванные к жизни грандиозной революционной перестройкой в стране, социальным взрывом, который не мог не повлиять на жизнь вузов, сложившихся в условиях царизма. Я здесь коснусь прежде всего вопросов учебного характера, волновавших студенчество. Нужно отметить, что тяга к учебе была необыкновенной. Первая империалистическая война и революционные события надолго оторвали значительную часть молодежи страны от нормальных условий учебы. Возвратившись в учебные заведения, юноши и девушки с энтузиазмом принимались учиться, стремясь вернуть потерянное. Многие же, для которых раньше двери высшей школы были закрыты, считали себя счастливыми, попав в нее, желая получить наконец то, что долгие годы манило их и считалось недосягаемым. Молодежь, кроме того, понимала, что революционная страна для строительства новой жизни крайне нуждается в специалистах.

Сложившаяся обстановка далеко не соответствовала требованиям новой жизни и нового студенчества, что было обусловлено объективными и субъективными причинами. К первым относились совершенно недостаточные оснащение и оборудование кафедр и клиник необходимым инвентарем, учебными пособиями и аппаратурой. Сыграли свою роль и общая разруха в стране, вызванная длительной войной и революционными событиями, отсутствие связей с заграницей, откуда главным образом поступали учебный, научный инвентарь и аппаратура, а также изношенность существующего оборудования. Штат преподавателей, рассчитанный на ограниченный контингент учащихся, также был крайне недостаточен для обучения во много раз увеличившегося числа студентов. Наконец, нужно принять во внимание и скрытый саботаж старой профессуры и старших преподавателей. Все эти условия требовали незамедлительного пересмотра методов преподавания, их усовершенствования и приспособления к изменившимся условиям жизни и требованиям студенчества.

Преподавание носило сугубо теоретический, главным образом лекционный характер. Практические, лабораторные и, особенно, клинические занятия при увеличившемся контингенте учащихся носили более демонстрационный характер, часто игнорировались преподавателями, не программировались заранее. Неудовлетворенность студенчества постановкой преподавания неоднократно проявлялась в выступлениях, иногда довольно резких, на частых студенческих собраниях и конференциях. Особенно это коснулось нашего курса. Курском неоднократно обсуждал вопрос об изменении методов преподавания с фиксацией внимания на приобретении студентами практических врачебных навыков. Обращения курскома к заведующим кафедрами и в деканат сочувствия не встречали. Курском и его члены не имели опыта в преподавании. Назрела необходимость более глубоко ознакомиться с постановкой преподавания в медицинских вузах, чтобы выработать свою точку зрения и обоснованно выступить с ней в требованиях, обращенных к профессуре. Взяв инициативу на себя, я ознакомился в архивных материалах университетской библиотеки с отчетами командированных за границу в разные годы научных работников, в которых нередко достаточно подробно освещались вопросы преподаьания медицинских дисциплин в Англии, Германии, Франции и других странах. На эту тему мною был сделан обзорный доклад на общем собрании курса.

В практической работе курскома были предусмотрены попытки внедрения ряда методических положений в жизнь отдельных кафедр и клиник. С организацией предметных комиссий, в состав которых входили и студенты, появились органы, где можно было поднимать и обсуждать методику преподавания. В целях придания занятиям в клинике более практического направления в условиях недостатка преподавателей курском добился вовлечения в преподавательскую деятельность ординаторов клиник, предварительно заручившись согласием последних. Занятия проводились по вечерам. Студенты являлись аккуратно — ведь мы сами требовали этих занятий! Ординаторы тщательно готовились... и нечего греха таить — нередко занятия сбивались на микролекции, конечно, не всегда высокого стиля... Но главное все же заключалось в том, что мы заставили профессоров и преподавателей более глубоко заинтересоваться вопросами преподавания и уделять им больше времени.

Вскоре перед курскомом встал новый вопрос. Последний особенно усиленно дебатировался в партийной организации факультета, значительно окрепшей под руководством опытных партийных руководителей. Наиболее выдающимся среди них был студент нашего курса А. А. Диковицкий, в последующем возглавивший «Пролетстуд» Казани, а позже ставший проректором университета и директором медицинского института. Дело заключалось в подготовке пролетарских кадров, способных постепенно заменить преподавателей и профессоров кафедр и клиник. Существовавшая система подготовки кадров путем выдвижения на младшие должности кандидатов профессорами преимущественно из своей среды, естественно, не могла соответствовать требованиям нового революционного строя. Профессура упорно отстаивала свои привилегии по поводу именно этого положения. Студенче-

ская тактика заключалась в требовании ввести в институт работающих в клиниках и на кафедрах студентов сверх учебного плана. Конечно, мыслилось, что из числа этих студентов в дальнейшем могли быть выдвинуты кандидаты для замещения должностей сотрудников кафедр и клиник. Это мероприятие натолкнулось на сильное противодействие профессорской курии. О том, как выглядело это на деле, показывает опыт осуществления данной задачи в самой большой по численности терапевтической предметной комиссии, состоявшей из 90 человек (в их числе 5 профессоров, доценты, ассистенты, преподаватели, студенты).

Помню, как в качестве секретаря терапевтической предметной комиссии и председателя курсового комитета я явился на кафедру врачебной диагностики (1-я городская больница) к председателю предметной комиссии проф. П. Н. Николаеву. Изложив ему наши студенческие требования о предоставлении права работать сверх учебного плана студентам в терапевтических клиниках, я попросил его включить этот вопрос в повестку дня ближайшего заседания предметной комиссии. Выслушав меня, проф. П. Н. Николаев прочел длинную лекцию о том, что студенческие требования не отвечают самым элементарным основам педагогики, что в клиниках, сильно перегруженных и плохо оснащенных, нет условий для дополнительной работы студентов-практикантов и т. п. После его речи я вновь попросил включить этот вопрос в повестку дня заседания предметной комиссии. В ответ Павел Николаевич сухо сказал, что он очень огорчен, так как не сумел убедить меня в нереальности и даже вредности наших требований и теперь он вынужден обратиться к сотрудникам клиники, чтобы я услышал мнение всех преподавателей. При полном составе сотрудников клиники, которые молча сидели, Павел Николаевич еще раз в длинной речи повторил свои доводы против нашей «затеи». Когда все покинули кабинет, я вновь потребовал включения нашего предложения в повестку дня заседания. Павел Николаевич сказал, что он крайне удивлен невозможностью доказать мне столь ясное, с его точки зрения, положение, и вынужден был дать согласие на включение вопроса в повестку дня. Перед самым заседанием терапевтической предметной комиссии профессура сделала еще одну попытку провалить предложение студентов.

Для рассмотрения нашего вопроса было созвано узкое заседание президиума предметной комиссии. В него входили пять профессоров, несколько старших преподавателей и я как представитель студенчества. Перед заседанием я встретился с заведующим факультетской терапевтической клиникой проф. М. Н. Чебоксаровым, в то время ректором университета. Сказав ему, что студенты высоко ценят его доброжелательное отношение к их нуждам, я выразил надежду на его поддержку и на заседании предметной комиссии. На это Михаил Николаевич ответил, что наше предложение будет весьма трудно провести, так как профессора имеют совершенно противоположную точку зрения. Особенно, подчеркнул он, непримиримо настроен проф. С. С. Зимницкий. Студенты хорошо знали, что профессора побаиваются проф. Зимницкого за его острый язык и склонность «разделать» любого профессора где-либо на собрании.

На заседании президиума проф. П. Н. Николаев в длинной изысканной речи ознакомил собравшихся со студенческими требованиями, охарактеризовав их как в высшей степени несостоятельные и невыполнимые. Этим он предрешил содержание других выступлений. Особенно остроумным было выступление проф. С. С. Зимницкого. Будучи великолепным оратором, он с веселой улыбкой, обращаясь ко мне, разгромил наши доводы в пользу создания института студентов сверх учебного плана. Оставалось надеяться на проф. М. Н. Чебоксарова. Сидя рядом с ним, я видел, что он волнуется и курит папиросу за папиросой. Несколько раз я тихо сказал ему, что студенчество надеется на него. Чебоксаров молча, глазами, указывал на проф. С. С. Зимницкого, который, несомненно, выражал мнение всего президиума. Выступил проф. М. Н. Чебоксаров осторожно. Начал с обращения к проф. С. С. Зимницкому: «Вспомните, уважаемый Семен Семенович, ведь и мы были молоды, и мы стремились к знанию, ища любые пути...» и т. д. Далее он говорил, что один, ну два студента не помешают в клинике, что-то посмотрят, что-то узнают и пр. Когда он упомянул о двух студентах, я ему подсказал: «Восемь человек, Михаил Николаевич, восемь. Студенчество настаивает на восьми...». Михаил Николаевич отмахивался от меня, но все-таки прибавлял: «Ну, три, четыре...». Окончательное решение должны были принять на общем собрании предметной комиссии.

Мы — студенческая курия — заранее распределили свои роли. Первым должен был выступить я. Предполагалось, что мои доводы будут разбиты. Тогда слово должен был взять Алкин, после него Константинов и т. д. Волновались мы сильно. И вот началось заседание предметной комиссии. В более или менее длинной речи я постарался обосновать студенческие требования ввести в программу подготовку студентов по терапии на терапевтических кафедрах сверх учебного плана. Я видел, как нервничают мои товарищи, готовясь выступить после того, как меня разгромят. Каково же было наше удивление, когда после моего выступления проф. П. Н. Николаев как председатель сказал, что профессора и он лично поддерживают студенческие требования. Так было завоевано право пролетарского студенчества на выдвижение своих кандидатов на занятие должностей младших научных сотрудников из числа студентов, прошедших практику подготовки сверх учебного плана. Остальные предметные комиссии уже без труда провели эти мероприятия на всех кафедрах медфака университета.

Целый год в составе группы из восьми человек я работал сверх учебного плана в факультетской терапевтической клинике под руководством самого проф. М. Н. Чебоксарова, а по окончании медфака я и Ф. Л. Лукманов были избраны на штатные должности ординаторов этой клиники, В. Н. Соколов, Т. В. Чуева и другие выпускники — на сверхштатные должности.

Три года я проработал в факультетской терапевтической клинике медфака КГУ ординатором, освоив за это время не только методику обычных клинических и биохимических исследований, но и основную микробиологическую технику — постановку реакции Вассермана, Сакс-Георги, пробу Видаля, подготовление сред, технику посевов и пр. Конечно, основой изучения были обследование больных, курация, лечебный процесс. В годы ординатуры мною была выполнена работа:

«Осмотическое давление протеинов крови», доложенная на конференции, посвященной памяти выдающегося казанского физиолога Н. А. Миславского. На конференции, впервые в Казани, присутствовали ученые некоторых западно-европейских стран.

По окончании ординатуры в 1929 г. я был избран сверхштатным ассистентом факультетской терапевтической клиники, а в 1930 г.— штатным ассистентом пропедевтической терапевтической клиники Казанского мединститута, директором которой был проф. Абубекр Гиреевич Терегулов.

Поступила 30.12.93.

УДК 616.24—002.5—08(470.41)

ИЗ ИСТОРИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

А. А. Визель

Кафедра фтизиопульмонологии (зав.— проф. А. А. Визель) Казанского медицинского института

Научная разработка проблем туберкулеза, его диагностики и лечения началась врачами г. Казани в конце 60-х годов XIX столетия. Классические работы по патологической анатомии туберкулеза принадлежат А. В. Петрову, который в 1868 г. высказался о «специфичности заразительности туберкулеза», и Н. М. Любимову, описавшему происхождение гигантских клеток в туберкулезной гранулеме, он же представил первые статистические данные о туберкулезе за 1875 — 1885 гг. и читал о нем публичные лекции. Во второй половине прошлого века казанские хирурги произвели ряд операций по поводу костно-суставного туберкулеза; известно широкое применение кумыса при лечении туберкулезных больных в степях Поволжья и Башкирии.

В начале XX века были выполнены работы А. А. Козлова, А. Е. Лемана о туберкулезной бактериемии; в 1913 г. В. Ф. Орловский и А. Л. Фофанов начали применять в лечении спонтанный пневмоторакс. В 1910 г. в Петербурге была создана Всероссийская Лига для борьбы с туберкулезом, а 21 января 1912 г. в Казани открыт ее отдел во главе с проф. А. Н Казем-Беком. Лекционную и просветительскую комиссию возглавлял доктор Р. А. Лурия, а лекции читали проф. В. Ф. Ордовский, доц М. Н. Чебоксаров, доктора медицины Е. М. Ленский, П. З. Жаков, В. А. Баняев, М. М. Ханяков и др. Большую работу среди татарского населения вели А. Г. и Н. В. Терегуловы.

В январе 1913 г. в Казани был открыт бесплатный туберкулезный диспансер во главе с В. В. Фризе; в ноябре 1913 г. организовано попечительство туберкулезным больным; в апреле 1914 г. заложен санаторий «Каменка», построенный только к 1920 г.,— первое санаторное учреждение Татарстана. Первый детский костно-суставной санаторий «Обсерватория» начал работать в 1921 г. С 1924 г. правомочность определения больных на стационарное лечение была возложена на центральный тубдиспансер, а кантональные диспансеры открыты в Чистополе и Буинске (1924), в Мензелинске, Арске и Елабуге (1925), в Лаишево (1927), позднее — в Мамадыше и Набережных Челнах.

Вакцинация БЦЖ новорожденных в Казани начата в феврале 1927 г. Каждого вновь выявленного больного туберкулезом стали регистрировать в Казани с 1928 г. Тогда же был организован Туберкулезный институт (директор — М. Н. Аксянцев).

Подготовка врачей к противотуберкулезной работе велась на медицинском факультете Казанского университета, где курс туберкулеза читали Н. Н. Николаев, Б. Л. Вольтер, Б. Л. Мазур. В 1932 г. было организовано общество фтизиатров Татарстана во главе с проф. М. Н. Мастбаумом. Большую роль в переподготовке врачей играла и играет кафедра туберкулеза (ныне фтизиопульмонологии) Казанского ГИДУВа, которую возглавляли последовательно М. Н. Мастбаум (1931 — 1939), В. П. Лавенштейн (1940 — 1949), Б. Л. Садогурский (1950 — 1955), П. Л. Винников (1956 — 1964) и с 1964 г. по настоящее время — проф. Г. А. Смирнов, обучение у которого прошли практически все ныне работающие фтизиатры Республики Татарстан.

История кафедры фтизиопульмонологии Казанского медицинского института тесно связана с именем Берка Литмановича Мазура, начавшего свои изыскания во фтизиатрии в 30-х годах. В 1935 г. Б. Л. Мазуру была присуждена ученая степень доктора медицинских наук за большой вклад в науку о туберкулезе, позже он получает звание профессора, а в 1940 г.— звание заслуженного деятеля науки Татарской АССР. Проф. Б Л. Мазуру принадлежат оригинальные работы, посвященные выделению микобактерий туберкулеза, созданию атуберкулинового антивируса, ряда бактериофагов, оригинальных препаратов для лечения бронхиальной астмы. Один из них — рузам — проходит сейчас стадию клинического изучения в клинике академика РАМН А. Г. Чучалина, а его применением на кафедре занимается старший лаборант Е. Б. Галкина — дочь проф. Б. Л. Мазура. Под руководством профессора кафедры факультетской терапии, а затем профессора кафедры туберкулеза Б. Л. Мазура было защищено 11 кандидатских и 3 докторские диссертации, опубликовано более 200 работ.

Самостоятельная кафедра туберкулеза КГМИ была организована 7 декабря 1972 г., ее первым заведующим стал доцент, а затем проф. Федор Тимофеевич Красноперов. Под его руководством были выполнены 3 кандидатские диссертации, разработана и внедрена методика гепаринотерапии, велось изучение патогенетической терапии туберкулеза. Под редакцией Ф. Т. Красноперова издан сборник работ врачей-фтизиатров. С 1989 г. кафедру возглавил проф. А. А. Визель.

На кафедре работали ассистенты Е. И. Родионова, Р. И. Слепова. В настоящее время курс туберкулеза читают ассистенты К. М. Ша-

гидуллина, И. М. Фасхутдинова, Е. М. Галков, М. Ф. Яушев; врачебную и педагогическую работу совмещают О. В. Фирсов, Н. Н. Поспелова, Э. Р. Галиаскарова, Ш. Ш. Арсланов, М. Э. Гурылева.

За последнее десятилетие коллектив кафедры явился инициатором и исполнителем ряда прикладных научных исследований и организационных мероприятий. Совместно с НИИ пульмонологии (г. Санкт-Петербург) был изучен патогенез системной артериальной гипертензии при легочных заболеваниях. Благодаря фундаментальным разработкам сотрудников Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова (г. Казань) и кафедры фармакологии КГМИ при туберкулезе объектами научных исследований являются такие препараты, как димефосфон и ксимедон. Усилиями сотрудников кафедры при содействии фирмы «Таком» в Татарстан было поставлено более 100 электронных пневмотахографов ЭТОН-1 для кабинетов функциональной диагностики, разработаны алгоритм и программа для интерпретации данных внешнего дыхания. АО «Мезон» и СКТБ «Медфизприбор» реализовали эти разработки в приборах «Полиопирометр» и АД-02М, которыми оснащены ведущие лечебные учреждения Татарстана. Новое поколение сотрудников кафедры имеет разностороннюю подготовку в смежных областях медицины, международные сертификаты. Это позволило создать пакет прикладных программ для IBM-совместимых ЭВМ по фтизиатрии и пульмонологии для диагностики 105 заболеваний легких, оптимизации лечения и функциональной диагностики, изучения функции печени, а также для совершенствования статистической и экономической отчетности во фтизиопульмонологии. С 1985 г. сотрудники кафедры были участниками всех съездов и конгрессов по фтизиопульмонологии в СССР, а затем в России.

С момента образования кафедры велись учебно-методические разработки. За последние 8 лет сняты 2 учебных кинофильма, 3 слайд-фильма, изданы 3 печатные брошюры-методички для студентов, 8 статей, посвященных оптимизации преподавания туберкулеза; все учебные комнаты оснащены стендами, изготовленными сотрудниками кафедры. Ежегодно кафедра выпускает 1 — 2 клинических ординаторов, занимается с интернами.

В течение многих лет кафедра вела хоздоговорные работы, затем перешла на новые формы медико-экономической деятельности совместно с клинической базой кафедры — Республиканским медицинским объединением «Фтизиатрия» (РМО). Опытные ассистенты состоят в штате консультантами в РМО, а А. А. Визель является экспертом ряда подразделений Министерства Здравоохранения РТ, входит в проблемные комиссии МЗ России. Кафедра сотрудничает с НПО «Татмединформ», участвуя в экспертизе прикладных программ и внедрении вычислительной техники в медицину, с ВЭО «Саламат» МЗ РТ, где помогает в отборе лучшего импортного пульмонологического оборудования для Республики Татарстан. Ассистент кафедры Е. М. Галков возглавил центр медицинских исследований КГМИ, учрежденный ректором института проф. Н. Х. Амировым, в котором работают научно-педагогические кадры института и специалисты лечебных учреждений республики, осуществляется связь с ведущими институтами России, министерствами и ведомствами. Центр проводит обучение, семинары, ведет медико-технические разработки, образованы группы для оказания платной медицинской помощи населению.

Поступила 17.01.94.

УДК 061.75

ЦЕЗАРЬ РУ

(К столетию применения У-образного анастомоза в абдоминальной хирургии)

И. В. Федоров

Кафедра хирургии (зав.—проф. В. А. Кузнецов) Казанского института усовершенствования врачей

В 1992 г. исполнилось 100 лет со дня применения У-образного анастомоза в брюшной хирургии. Швейцарский хирург Цезарь Ру предложил для лечения органических стенозов привратника накладывать У-образный гастроэнтероанастомоз (ГЭА) на отключенной петле тощей кишки с межкишечным анастомозом «конец в бок». Необходимость в этом была продиктована тяжелыми осложнениями в виде синдрома приводящей петли, «порочного круга» и рефлюкс-гастрита, наблюдавшимися при других вариантах гастроэнтеротомии. Однако эта операция, как и ГЭА вообще, была оставлена в ближайшее десятилетие из-за высокой частоты развития пептических язв соустья.

Сам принцип внутреннего дренирования органов с помощью отключенной по Ру петли тощей кишки получил широкое распространение во второй половине XX века. Эта операция позволяет предотвращать рефлюкс кишечного содержимого в проксимальном направлении и пользуется заслуженным вниманием не только в желудочной хирургии, но и в лечении заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Цезарь Ру родился в 1857 г. в небольшом швейцарском городке Монт-ла-Вилль. Он был первым из 11 детей школьного инспектора и начал свое образование в колледже Кентона. Первоначальное увлечение ветеринарией сменилось интересом к медицине. Юноша оказался в Берне, где его первыми учителями стали известные профессора патолог Ланганс и хирург Кохер. Под руководством последнего была выполнена докторская диссертация, посвященная изучению мускулатуры ануса. Цезарь Ру познакомился с ведущими клиниками Европы, присутствовал на операциях Бильрота в Вене. После получения диплома Кохер оставил своего ученика в Берне. В 1887 г. он возглавил

одну из хирургических служб Лозанны. В 1890 г. в Лозанне был открыт университет, и молодой хирург в возрасте 33 лет стал профессором кафедры клинической хирургии и гинекологии. Его интересы в хирургии были весьма разнообразными. Ру изучал проблемы перитифлита, лечения артритов и повреждения мениска, широко оперировал на голове и шее. В 1892 г. больному с обтурирующей опухолью выходного отдела желудка Ру наложил У-образный ГЭА, названный впоследствии его именем. Через 5 лет он сообщил о 50 операциях с У-образным анастомозом и небольшой по тем временам (30%) послеоперационной летальностью. Ру интересовался легочными формами туберкулеза, проблемами торакальной хирургии, включая торокопластику. Им были описаны операции при геморрое, выпадении прямой кишки, паховых грыжах, остеомиелите, опухолях простаты. Он был членом французского конгресса хирургов, членом-корреспондентом хирургического общества Парижа, членом французской ассоциации урологов. В 1932 г. Ру приглашают в Парижскую медицинскую академию в качестве иностранного члена.

По описанию, Ру любил пошутить и присущее ему чувство юмора, как правило, раскрывалось во время публичных выступлений, особенно перед студенческой аудиторией. Умер Цезарь РУ в 1934 г., похоронен недалеко от Лозанны.

За минувшее столетие У-образный анастомоз по Ру наибольшее распространение получил в реконструктивной хирургии желудка. Одним из серьезных недостатков классической резекции этого органа, а также различных видов ваготомии с дренирующими операциями является утрата механизма привратника, приводящая к развитию дуоденогастрального рефлюкса у 30 — 80% оперированных, а затем и рефлюкс-гастрита; с годами значительно возрастает вероятность возникновения рака культи желудка. Формирование У-образного анастомоза по Ру позволяет предотвратить эти осложнения благодаря разобщению кишечного содержимого и слизистой желудка. Резекция желудка с анастомозом по Ру как первичное вмешательство еще не нашла широкого применения в лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако в реконструктивной хирургии постгастрорезекционных и постваготомических расстройств данная операция пользуется заслуженной популярностью. Она эффективна при послеоперационном рефлюкс-гастрите, синдроме приводящей петли, образовании «порочного круга». Дополнение резекции стволовой ваготомией позволяет применять реконструкцию по Ру и в лечении рецидивных пептических язв. Как выяснилось в последнее десятилетие, отключенная по Ру петля тощей кишки существенно замедляет опорожнение культи желудка, что позволяет смягчить, а в ряде случаев и полностью ликвидировать клинические проявления демпинг-синдрома.

После гастрэктомии формирование У-образного эзофагоеюноанастомоза предотвращает развитие рефлюкс-эзофагита и стриктуру соустья. Принцип формирования анастомоза по Ру широко применяется в хирургии рака пищевода и лечении рефлюкс-эзофагита, при операциях по поводу повреждений желчных путей, стенозов холедоха, непроходимости собственных печеночных протоков, а также кист печени. Формированием анастомоза по Ру нередко заканчиваются панкреатодуоденальная резекция, панкреатоеюностомия по Кетлю и Дювалю. При кистах поджелудочной железы их дренирование производят на выключенной по Ру петле тощей кишки. Во всех этих случаях применение У-образного анастомоза позволяет предотвратить рефлюкс кишечного содержимого, разобщить между собой различные отделы пищеварительного тракта и предупредить нарушения пищеварения в послеоперационном периоде.

Таким образом, спустя 100 лет У-образный анастомоз по Ру благодаря антирефлюксным свойствам вторично получил мировое признание и обессмертил имя корифея хирургии из Лозанны.

Поступила 28.12.93.

СОДЕРЖАНИЕ

Амиров Н. Х. К 180-летию высшего медицинского образования в Казани 161

Теоретическая и клиническая медицина

Гараев Р. С. Антидоты ингибиторов холинэстеразы среди малотоксичных фосфорорганических соединений 166

Хафизьянова Р. Х. Малотоксичные неантихолинэстеразные фосфорорганические соединения — новый перспективный класс ноотропов 169

Поцелуева Л. А. Биназа как лекарственное средство 172

Полетаев Г. И., Уразаев А. Х. Функции активного хлорного переноса в мембране скелетных мышц млекопитающих 174

Гиниатуллин Р. А. Десенситизация в холинергическом синапсе: механизмы и физиологическая роль 177

Волков Е. М. Нейротрофический контроль функциональных свойств поверхностной мембраны фазных мышечных волокон . 180

Богданов Э. И. Клинико-миографическая характеристика патологии нейротрофической регуляции скелетных мышц 183

Андрушко И. А. Тромбопластинемия — инициатор непрерывной гемокоагуляции в организме и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови . . 185

Байкеев Р. Ф. Теории инициирования внешней свертывающей системы крови . . 188

Литвинов Р. И. Фибронектин, гемостаз и фагоцитоз 190

Пикуза О. И., Маянский А. Н. Клинические перспективы изучения фагоцитоза . 193

Салихов И. Г. Фагоцитарные реакции воспаления в клинике и патогенезе ревматоидного артрита 197

Харин Г. М. Характер и механизмы нарушения функциональной активности печеночных макрофагов после экстремальных воздействий на организм 199

Фазлеева Л. К. Иммунопатологическое поражение плода при гестозах 202

Крешетов Е. В. Клиническое значение ангиотензометрических характеристик сосудов лица при одонтогенном воспалении у детей 205

Красильников Д. М. Диагностика и лечение послеоперационной спаечной непроходимости кишечника 207

Давлетшин А. Х. Забрюшинные гематомы при закрытой травме живота 211

Ситдыкова М. Э., Ситдыков Э. Н., Майорова Н. А. Пьезоэлектрическая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни . . . 214

Микусев Ю. Е. Роль лимфатической системы при физических нагрузках. 216

Мухутдинова Ф. И. Лимфатическая система и гомеостаз при лихорадочной реакции 219

Шамсутдинов Н. Ш. Гистогенез аденолимфомы слюнных желез 222

Петров С. Б. Стромогенез в первичных опухолях и метастазах 224

Обзор

Зулкарнеев Р. А., Зулкарнеев Р. Р. Дефекты костной основы скелета и возможности их ликвидации с помощью биологически обоснованных методов 226

CONTENTS

Amirov N. Kh. To the 180-th anniversary of the higher education in Kazan 161

Clinical and Theoretical Medicine

Garaev R. S. Antidotes of cholinesterase inhibitors among low-toxic phosphoroorganic compounds 166

Khafizyanova R. Kh. Low-toxic nonanticholinesterasic phosphoroorganic compounds — a new advanced class of nootropes 169

Potselueva L. A. Binase as a medicinal agent 172

Poletaev G. I., Urazaev A. Kh. Functions of active chlorine transport in the membrane of skeletal muscles of mammals 174

Giniatullin R. A. Desensitization in cholinergetic synapse: mechanisms and physiologic role. 177

Volkov E. M. Neurotrophic control of functional properties of the superficial membrane of phase muscular fibers 180

Bogdanov E. I. Clinicomyographic characteristic of the pathology of neurotrophic regulation of skeletal muscles 183

Andrushko I. A. Thromboplastinemia — an initiator of continuous hemocoagulation in organism and disseminated intravascular blood coagulation syndrome 185

Baikeev R. F. Theory of the initiation of external coagulant blood system 188

Litvinov R. I. Fibronectin, hemostasis, and phagocytosis 190

Pikuza O. I., Mayansky A. N. Clinical prospects of the study of phagocytosis . . . 193

Salikhov I. G. Phagocytic reactions of inflammation in clinic and pathogenesis of rheumatoid arthritis 197

Kharin G. M. On the nature and mechanisms of functional activity disorder of hepatic macrophages after extreme actions on organism 199

Fazleeva L. K. Immunopathologic lesion of the fetus in gestoses 202

Kreshetov E. V. Clinical importance of angiotensometric characteristics of face vessels in odontogenous inflammation in children . . 205

Krasilnikov D. M. Diagnosis and treatment of postoperative comissural ileus 207

Davletshin A. Kh. Retroperitoneal hematomas in closed injury of the abdomen 211

Sitdykova M. E., Sitdykov E. N., Maiorova N. A. Piezoelectric lithotripsy in the treatment of urolithiasis 214

Mikusev Yu. E. Role of the lymphatic system in physical loads 216

Mukhutdinova F. I. Lymphatic system and homeostasis in feverish reaction 219

Shamsutdinov N. Sh. Histogenesis of adenolymphoma of salivary glands 222

Petrov S. B. Stromogenesis in primary tumors and metastases 224

Surveys

Zulkarneev R. A., Zulkarneev R. R. Defect of the bony base of skeleton and possibilities of their elimination using biologically justified methods 226

Дискуссия

Ахмеров Н. У. О следах функциональной активности точек и меридианов акупунктуры после смерти человека 230

Гигиена

Амиров Н. Х., Ситдикова И. Д. Основные направления научных исследований кафедры гигиены труда и профессиональной патологии 232

Ковязин В. Г. Информационные и вычислительные методы в санитарной токсикологии 235

Яхин К. К. Пограничные нервно-психические расстройства у лиц, подвергающихся воздействию физических факторов производства 236

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Хабриев Р. У., Низамов И. Г., Зарипов М. М., Латыпов М. Ш. К вопросу об организационной стратегии развития обязательного медицинского страхования в Республике Татарстан 240

Галиуллин А. Н. Зависимость распространенности некоторых стоматологических заболеваний у детей от социально-гигиенических условий 243

Яруллин А. Х. Медико-демографические показатели и заболеваемость детей в семьях, имеющих факторы социального риска . 245

Новые методы и инструменты

Абдуллин И. А. Роль состава электролита и режимов электролиза в процессах формирования композиционных электрохимических покрытий 247

Измайлов Г. А., Измайлов С. Г. Устройство для временной остановки наружного кровотечения 249

История медицины

Голиков А. И. Воспоминания о медицинском факультете 250

Визель А. А. Из истории борьбы с туберкулезом в Республике Татарстан . . . 253

Федоров И. В. Цезарь Ру 254

Discussion

Akhmerov N. U. On the signs of functional activity of points and meridians of acupuncture after man's death . . . . . .

Hygiene

Amirov N. Kh., Sitdikova I. D. Basic tendencies of scientific investigations of the Labour Hygiene and Professional Pathology Department . . . . . .

Kovyazin V. G. Informational and computational methods in sanitary toxicology . . .

Yakhin K. K. Boundary neuropsychical disorders in persons under the influence of physical factors of the production . . . . . .

Social Hygiene and Orgrnization of Health

Khabriev R. U., Nizamov I. G., Zaripov M. M., Latypov M. Sh. On the problem of organizational strategy of the development of compulsory medical insurance in Tatarstan Republik . . . . . .

Galiullin A. N. Dependence of the incidence of some stomatologic diseases of children on social and hygienic conditions . . . . .

Yarullin A. Kh. Medicodemographic indices and sickness rate of children in families with social risk factors . . . . . .

New Methods and Instruments

Abdullin I. A. Role of electrolyte composition and electrolysis conditions in the processes of formation of composite electrochemical coatings . . . . . .

Izmaliov G. A., Izmailov S. G. Device for temporary arrest of external bleeding . . . .

Medicine History

Golikov A. I. Memoirs of the student about the Medical Department . . . . . .

Vizel A. A. On the history of the tuberculosis prevention in Tatarstan Republik . . .

Fedorov I. V. Caesar Ru . . . . . .

ВНИМАНИЮ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДПИСЧИКОВ И НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ БИБЛИОТЕК!

С 1 апреля началась подписка на II полугодие. Подписная цена на «Казанский медицинский журнал» составляет 3000 (три тысячи) рублей за полугодие 1994 г.

Подписка принимается без ограничения всеми отделениями связи.

Индекс журнала прежний — 73205.

Индекс 73205

Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков

- немедленный, интенсивный и длительный спазмолитический эффект
- локальное действие без системных побочных эффектов
- отсутствие опасности передозировки ввиду небольшой дозы симпатомиметика
- возможность использования как при купировании приступов, так и при длительной терапии благодаря двойному принципу действия
- улучшение показателей функции внешнего дыхания при длительном лечении

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков

для лечения

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эмфизематозного бронхита
- бронхолегочных заболеваний с бронхоспастическим компонентом

Дозировка

Взрослые и дети школьного возраста

Профилактика, периодическое лечение и длительное лечение: несколько раз в день вдыхать по 1 - 2 дозы аэрозоля, средняя суточная доза 3 раза по 1 - 2 дозе аэрозоля

При приступе удушья 2 дозы аэрозоля, в случае необходимости через 5 минут еще 2 дозы аэрозоля

Следующую ингаляцию нужно проводить не раньше, чем через 2 часа

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 15 мл с мундштуком (300 доз аэрозоля)

Boehringer Ingelheim

Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу

ISSN 0368-3014. Казанский мед. ж. 1991. Т. LXXV. № 3. 161—256.