

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ
LXXVI

3

1995

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, 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. Еналесва (Казань), В. Ф. Жаворонков (Казань),
Ш. З. Загидуллин (Уфа), И. А. Ибатуллин (Казань), М. Ф. Исмагилов (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), В. П. Рассанов (Йошкар-Ола),
И. М. Рахматуллин (Казань), М. Р. Рокицкий (Казань), И. Г. Салихов (Казань),
Е. П. Сведенцов (Киров), В. С. Семенов (Чебоксары), Г. А. Смирнов (Казань),
В. В. Талантов (Казань), Ф. Х. Фаткуллин (Казань), Р. У. Хабриев (Москва),
Х. С. Хамитов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва),
Х. М. Шульман (Казань)

Издается с 1901 года
Выходит 6 раз в год

Подписка принимается в _____ вых отделениях СНГ.

Адрес редакции «Казанский лингвистический журнал»
г. Казань, ул. Деятельности, 4
Тел. 53-70-74
Корреспонденции направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53

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

Сдано в набор 27.04.95 г. Подписано в печать 20.06.95 г. Формат издания 70 × 108^{1/16}. Бумага тип. № 2.
Гарнитура литературная. Объем 5,5 п. л. Уч. изд. л. 10,9. Заказ А-238.

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

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ
ИЮНЬ
1995

3

ТОМ
LXXVI

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

УДК 615.15(09)

XX ЛЕТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ФАКУЛЬТЕТУ КАЗАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Открытие в 1975 г. при Казанском медицинском институте фармацевтического факультета определялось насущной потребностью практической фармации Республики Татарстан в кадрах высшей квалификации. Помимо этого было принято во внимание наличие в регионе ряда институтов и предприятий химического профиля, а также исторически сложившейся фармакологической школы, научная деятельность которой позволяла осуществлять поиск высокоэффективных веществ среди продуктов химического синтеза. Важным условием внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику является разработка их лекарственных форм с нормативно-технической документацией. Положительному решению вопроса об организации фармацевтического факультета способствовало и наличие в Казани крупного химико-фармацевтического завода, служившего многие годы базой учебной практики по заводской технологии лекарств для студентов ряда институтов.

Инициаторами организаций фармацевтического факультета при КГМИ были заведующий кафедрой фармакологии проф. И. В. Заиконникова и преподаватель Пятигорского фармацевтического института, впоследствии первый декан факультета доц. А. В. Литвиненко при поддержке ректора института проф. Х. С. Хамитова.

Фармацевтический факультет КГМУ

в настоящее время располагает следующими кафедрами: биоорганической химии (зав.— проф. В. В. Пlemenков), иностранных языков (зав.— проф. Э. М. Солодухо), латинского языка и медицинской терминологии (зав.— доц. Т. Г. Тимофеева), технологии лекарств (зав.— проф. Л. А. Пoцелуева), фармакогнозии (зав.— доц. М. Г. Асадуллин), организации и экономики фармации (зав.— канд. фарм. наук Т. И. Нужнова), фармацевтической химии (зав.— канд. фарм. наук С. А. Сидуллина).

С 1980 по 1994 г. в КГМИ было осуществлено 15 выпусков провизоров — 1566 человек. 15 выпускников фармацевтического факультета впоследствии успешно защитили кандидатские диссертации — по технологии лекарств (С. Н. Егорова, Э. Г. Куприянов-Ашин, Г. Ю. Меркурьева, Р. И. Мустафин, Н. М. Насыбуллина, М. Е. Сысоева, С. С. Камаева), фармацевтической химии (К. В. Пинягин, С. А. Сидуллина, Ф. А. Халиуллин, И. В. Николаева), организации и экономики фармации (Т. И. Нужнова, Р. Р. Мустафин), фармакологии (С. В. Кузнецова), органической химии (Н. В. Федюнина). Кандидатские диссертации защитили и ряд сотрудников факультета, не являющихся его выпускниками: Н. П. Артемова (кафедра фармакогнозии), Л. А. Баль (кафедра технологии лекарств), С. В. Киселев, Ф. А. Байрамова,

Л. Е. Никитина, Р. Р. Халиуллин (кафедра биоорганической химии), Т. Г. Тимофеева, А. А. Галеева, А. Г. Сафина, Е. А. Нелюбина, А. И. Киндеревиц, С. Э. Казаков, Л. М. Мухарьмова (кафедра иностранных языков и латинского языка). Кроме того, защищены 3 докторские диссертации. Лучшей диссертацией 1992 г. по специальности «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» признана ВАК России работа заведующей кафедрой технологии лекарств Л. А. Поцелуевой «Технологическое и биофармацевтическое исследование препаратов нуклеаз, изучение их фармако-токсикологических свойств и специфической активности». Тема докторской диссертации заведующего кафедрой биоорганической химии В. В. Племенкова — «Орбитальный контроль реакций циклоприсоединения с участием напряженных циклоолефинов», заведующего кафедрой иностранных языков Э. М. Солодухо — «Проблемы интернационализации фразеологии (на материале славянской, германской и романской групп)». Созданная проф. Э. М. Солодухо теория конвергентного развития славянских, германских и романских языков получила европейское признание.

Научные проблемы, решаемые на кафедрах фармацевтического факультета КГМУ, весьма актуальны и затрагивают различные сферы науки. Так, исследования кафедры биоорганической химии носят фундаментальный характер, представляя интерес для химиков, фармацевтов и специалистов других профилей. Можно выделить два основных научных направления: 1) синтез новых биологически активных соединений на базе природных веществ; 2) исследование электронного и пространственного строения природных и биологически активных органических соединений.

Научно-исследовательская работа кафедры иностранных языков также ведется в двух направлениях: 1) развитие теории фразеологического сближения европейско-американского ареала; 2) разработка психолого-педагогических принципов обучения иностранному языку в системе медицинского образования.

Сотрудники кафедры латинского языка занимаются следующими воп-

росами: 1) разработка форм и методов использования технических средств обучения в учебном процессе на первом курсе медицинских институтов; 2) разработка психолого-педагогических принципов применения оптимальных методов обучения и контроля в медицинских вузах; 3) решение проблемы сравнительного языкознания.

Обширна тематика изучаемых вопросов кафедры фармакогнозии с курсом ботаники: 1) изучение запасов лекарственных растений Татарстана и режим рациональной эксплуатации их зарослей, а также изучение потребностей республики в лекарственном растительном сырье и возможностей расширения областей применения некоторых видов растений; 2) исследование химических и биологических свойств природных соединений, их синтетических аналогов и функциональных производных с предполагаемой сахаропонижающей и цитостатической активностью; 3) экотоксикологическое исследование лекарственного сырья и определение урвения остаточных пестицидов. Сотрудниками кафедры фармакогнозии даны методические рекомендации Татарпотребсоюзу, Минлесхозу, ГП «Татарстанфармация» по использованию ресурсов лекарственных растений (доц. Л. С. Соболева, доц. Л. Г. Уразаева) и по экологии лекарственного растительного сырья (доц. М. Г. Асадуллин, Р. Ш. Хазиев).

Кафедрой организации и экономики фармации разработана модель рентабельности хозрасчетных аптек, внедренная на республиканском уровне. Кроме того, составлены рекомендации, повышающие производительность труда провизора-технолога и фасовщика аптечного фитоотдела, используемые в работе аптеки № 330 г. Казани. Кроме того, кафедра организации и экономики фармации совместно с НИИ фармации участвовала в подготовке сборника «Нормативы времени на работы, выполняемые провизорами-аналитиками и лаборантами контрольно-аналитических лабораторий», утвержденные ВО «Союзфармация» (Т. И. Нужнова и соавт.).

Круг основных научных проблем, решаемых на кафедре технологии лекарств, включает следующие вопросы: 1) разработка ферментных препара-

тов микробного происхождения; 2) создание лекарственных форм и лечебно-косметических композиций малотоксичных фосфорорганических соединений; 3) разработка лекарственных форм пролонгированного действия с использованием в качестве полимерных носителей интерполимерных комплексов; 4) совершенствование технологии лекарств в аптеках. В частности, бактериальная рибонуклеаза в настоящее время проходит завершающую стадию клинических испытаний в качестве противовирусного средства (проф. Л. А. Поцелуева). За разработку препаратов микробных нуклеаз и родственных ферментов для генетической инженерии, биотехнологии и медицины проф. Л. А. Поцелуева удостоена звания лауреата премии Совета Министров СССР за 1987 г. Кроме того, в 1995 г. она избрана действительным членом Международной академии информатизации.

Как результат комплексных исследований кафедры технологии лекарств совместно с кафедрой фармакологии КГМУ и ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН на АО «Хитон» (г. Казань) освоено производство лечебно-косметического лосьона в аэрозольной упаковке с содержанием димефосфона (руководитель — проф. И. А. Студенцова).

Таблетки пролонгированного действия, содержащие нестероидное противовоспалительное средство ортофен, получивший название ортопэк, в настоящее время проходят клинические испытания (Р. И. Мустафин). Составлены и используются в аптечной практике методические рекомендации по получению прополисной мази в условиях аптек (Г. Ю. Меркурьева, Р. И. Мустафин).

Создана новая эмульсионная основа — лечебно-косметическое средство «Мюстелла», широко используемая в аптеках РТ для изготовления экстерпоральных мазей (доц. С. Н. Егорова). Помимо этого на основе ферментной субстанции из цветочной пыльцы разработан таблетированный препарат с кишечнорастворимым покрытием, получивший название «полензим». Он рекомендован для лечения энзимопатических состояний при хроническом энтероколите (Г. Ю. Меркурьева). Усовершенствована технология производства таблеток клофелина на Львовском химико-фарма-

цевтическом заводе (С. Н. Егорова).

Кафедра фармацевтической химии в содружестве с КХТУ, НИИХП, ИОФХ имени А. Е. Арбузова КНЦ РАН, НИИ фармации и другими организациями изучает свойства новых производных ФОС, галогенопроизводных алифатических соединений и пиримидина, методы их анализа и стандартизации показателей качества. Эти исследования способствовали внедрению в медицинскую практику ксимедона и фосфабензида (доц. А. Б. Литвиненко, И. В. Николаева, А. Л. Теляев).

К значимым научным достижениям коллектива фармацевтического факультета КГМУ за 20 лет его существования следует отнести и участие в съездах фармацевтов СССР, издание 9 монографий (проф. Э. М. Солодухо), научно-популярной книги «Зеленая аптека Татарии» (доц. Л. С. Соболева, Л. И. Крылова) и участие в публикации Красной книги РТ (доц. Л. С. Соболева).

Получено 7 патентов на способ оценки биологической доступности ферментов, среду для оценки степени высвобождения ферментов из лекарственных форм — проф. Л. А. Поцелуева, Э. Г. Куприянов-Ашин, А. А. Баранова и др., лекарственные препараты с выраженным вегетотропным и противосудорожным действием для лечения нервно-психических заболеваний — проф. И. В. Заиконникова, доц. Г. Ф. Ржевская, И. А. Блюхерова, доц. А. В. Литвиненко, концентрат напитка «Арна» — Л. А. Ашаева и соавт. (США, 1979; Франция, 1981; ФРГ, 1985; Япония, 1989), а также 11 авторских свидетельств.

Сотрудники фармацевтического факультета участвовали и в разработке проектов временных фармакопейных статей на фосфабензид и таблетки фосфабензида (0,25 г), утвержденные Фармакопейным комитетом РФ (доц. А. В. Литвиненко, К. В. Пинягин).

Как видим, сравнительно небольшой период существования фармацевтического факультета КГМУ отмечен немалыми достижениями в области фармации. Такие результаты свидетельствуют о большом творческом потенциале, которым располагают сотрудники всех кафедр факультета.

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН И ПУТИ ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

Р. С. Сафиуллин, Ф. Ф. Яркаева, Т. И. Нужнова

*ГП «Татарстанфармация» (директор — Р. С. Сафиуллин), кафедра организации
и экономики фармации
(зав. — доц. Т. И. Нужнова) Казанского медицинского университета*

В настоящее время стоит задача разработать стратегию и нормативную базу для развития организационно-экономической деятельности аптечной службы с целью адаптации ее к новым социально-экономическим условиям и обеспечения дальнейшего повышения качества лекарственной помощи населению [1, 2]. В различных регионах ведется активный поиск новых и совершенствование существующих организационных форм лекарственного обеспечения населения с учетом местной специфики, а также современных требований формирующегося фармацевтического рынка.

Система лекарственного обеспечения в Республике Татарстан функционирует как неотъемлемая часть государственной системы здравоохранения и осуществляется ГП «Татарстанфармация», которое является единым оптово-розничным комплексом, выполняющим производственные, снабженческо-сбытовые, а также функции государственного управления по организации лекарственного обеспечения здравоохранения и населения республики. ГП «Татарстанфармация» объединяет в своем составе Республиканскую аптечную базу, играющую значительную роль в процессе медикаментозного снабжения аптечных и лечебных учреждений, Центр по контролю за производством и качеством лекарственных средств, Республиканский центр фармацевтической информации, а также 298 хозрасчетных аптек, в том числе 139 сельских, 5 межбольничных и 3 больничные аптеки.

Наряду с государственными структурами в республике появляются альтернативные аптечные учреждения, то есть учреждения и предприятия различных организационно-правовых форм собственности и подчиненности, занятые изготовлением и реализацией лекарственных средств и изделий ме-

дицинского назначения. Это, с одной стороны, способствует удовлетворению потребности населения в лекарственных препаратах, с другой — повышает возможность снижения их качества и требует детальной разработки системы мероприятий, гарантирующей высококачественную лекарственную помощь. Процесс разгосударствления и приватизации аптечной службы не должен быть самоцелью; его следует рассматривать как механизм, позволяющий повысить самостоятельность и инициативу аптечных работников для улучшения снабжения лекарственными препаратами населения и лечебно-профилактических учреждений.

В целях обеспечения высокого качества лекарственных средств в Республике Татарстан, одной из первых территорий Российской Федерации, введено лицензирование фармацевтической деятельности учреждений и предприятий аптечной сети независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности. Во избежание случаев реализации некачественной продукции запрещено приобретение аптечными и лечебными учреждениями лекарственных средств и изделий медицинского назначения от частных лиц или коммерческих структур, не имеющих лицензии Министерства здравоохранения РТ и разрешения лицензионной комиссии на реализацию каждой оптовой партии лекарственных средств.

К сожалению, на территории Российской Федерации нет единой системы лицензирования, не определен механизм взаимодействия лицензий различных регионов России, что сдерживает решение вопросов, связанных с обеспечением высококачественной лекарственной помощи.

Дальнейшей разработки требует введение государственной контрольно-

разрешительной системы в Республике Татарстан, которая стала бы надежной гарантией повышения качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения. С учетом высокого научно-технического потенциала республики эта задача является вполне разрешимой.

Актуален вопрос об обеспечении контроля за достоверностью финансовой отчетности аптек, сохранностью товарно-материальных ценностей, соответствием организации медикаментозного снабжения существующим законодательным документом. Необходимо усилить аудиторский контроль за деятельностью аптечных учреждений. Упорядочению процессов, связанных с организацией лекарственной помощи населению и ЛПУ, способствовало бы решение на федеральном уровне вопросов о создании и развитии законодательной базы в части требований к производству и реализации лекарственных средств, к разработке стандартов лекарственного обеспечения.

Наряду с появлением альтернативных структур, осуществляющих лекарственное снабжение населения и здравоохранения республики, идет активный процесс реформирования существующей аптечной сети. В целях расширения каналов поступления лекарственных препаратов, придания большей самостоятельности, улучшения экономических показателей работы аптечной службы распоряжением Госкомимущества РТ ГП «Татарстан-фармация» предоставлено право выступать учредителем государственных аптечных учреждений, выделяемых из

состава госпредприятия в качестве самостоятельных юридических лиц, утверждать их уставы. Одновременно расширяется аптечная сеть республики. Так, в 1993—1994 гг. по титулу ГП «Татарстанфармация» осуществлялось строительство 8 объектов, в том числе склада термолabileльных лекарственных средств г. Казани; отремонтированы 34 аптеки, дооснащена 21 аптека республики.

Таким образом, в настоящее время в аптечной службе Республики Татарстан активно формируются новые рыночные структуры, ведутся поиски их взаимодействия и разделения функций. Сложившаяся структура управления аптечной службой республики видоизменяется и совершенствуется с учетом новых социально-экономических условий, что обеспечивает дальнейшее развитие и повышение качества лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко Л. В. // Фармация.—1993.— № 6.— С. 27—29.
2. Уздеников А. Н. // Фармация.—1993.— № 1.— С. 8—11.

Поступила 14.02.95.

ORGANIZATION STRUCTURE OF THE PHARMACEUTICAL SERVICE IN TATARSTAN REPUBLIC AND WAYS FOR ITS PERFECTION

R. S. Safiullin, F. F. Yurkaeva, T. I. Nuzhnova

Summary

The characteristic of organization structure of the pharmaceutical service in Tatarstan republic is presented, the problems connected with its optimization are revealed.

УДК 615.85

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЭКВИВАЛЕНТОВ БИПОЛЯРНЫХ $[C_2]_2^{2+}$ -СИНТОНОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АНСАМБЛЕЙ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМИ ЗВЕНЬЯМИ

С. Н. Коваленко, В. П. Черных, Я. В. Белоконов, И. В. Орленко, И. А. Журавель, В. М. Никитченко, А. В. Силин

Кафедра органической химии (зав.— проф. В. П. Черных)
Украинской фармацевтической академии, г. Харьков

Кумарины (2Н-1-бензопиран-2-оны) привлекают повышенное внимание исследователей, занятых поиском новых биологически активных веществ, обладающих широким спектром физиоло-

гической и фармакологической активности. Среди соединений этого класса найдены перспективные субстанции, некоторые из них внедрены в медицинскую практику [3, 8]. Фармаколо-

гический потенциал производных кумарина далеко не исчерпан. В настоящей работе представлен обзор результатов исследований, проведенных в области конструирования и синтеза ансамблей гетероциклов, содержащих кумариновые звенья с целью поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ.

Объединение двух или нескольких гетероциклических ядер в ансамбли циклов представляет собой интересный и перспективный прием, так как позволяет динамично изменять структуру соединений, вызывая как усиление характерных для отдельных гетероциклических звеньев видов биологической активности, так и появление новых. Однако в биологическом аспекте двух- и трехзвенные ансамбли циклов с кумариновыми звеньями изучены явно недостаточно, именно этим объясняется наш интерес к данному классу соединений. Так, для 3-(2-R-тиазолил-4) кумаринов ($R=CH_3$, C_6H_5) были изучены только антибактериальная и антигрибковая активности [13]. В последнее время опубликован ряд работ по синтезу и биологической активности аминотиазолил кумаринов, в которых для соединений данного класса была исследована только противомикробная активность [8, 9].

Проведенный нами анализ возможных путей химических превращений реагентов с использованием синтонного подхода показал, что в плане построения 3-гетерилкумаринов наиболее перспективны биполярные электрофильные $[C_2]_2^{2+}$ -синтоны, которые в сочетании с биполярными нуклеофильными $[SN]_3^{2-}$ -, $[SN]_4^{2-}$ -, $[CN]_3^{2-}$ -, $[N_2]_3^{2-}$ -синтонами приводят к образованию тиазольного, тиадизинового, индолизинового, азоиндолизинового и других гетероциклов в третьем положении кумарина. В качестве синтетических эквивалентов $[C_2]_2^{2+}$ -синтона нами были выбраны 3-(α -бромацетил)кумарины, отличающиеся высокой реакционной способностью и простотой синтеза [11]. При взаимодействии 3-(α -бромацетил)кумаринов с тиоформамидом, тиоацетамидом, тиоцианацетамидом, ароматическими тиоамидами, тиомочевинами ($[SN]_3^{2-}$ -синтоны), образуются 2,4-замещенные тиазолы [2, 8, 9, 11, 13] (рис. 1, 2). В случае же взаимодействия с тиосемикарбазидом, который может проявлять себя как эквивалент $[SN]_3^{2-}$ или $[SN]_4^{2-}$ -синтонов в зависимости от условий протекания реакции получены 3-(2-гидразинотиазолил-4)кумарины и 3-(2-амино, 1, 3, 4-тиадиазинил-5)кумарины. При использовании 1-фенил- или 4-фенилтио-

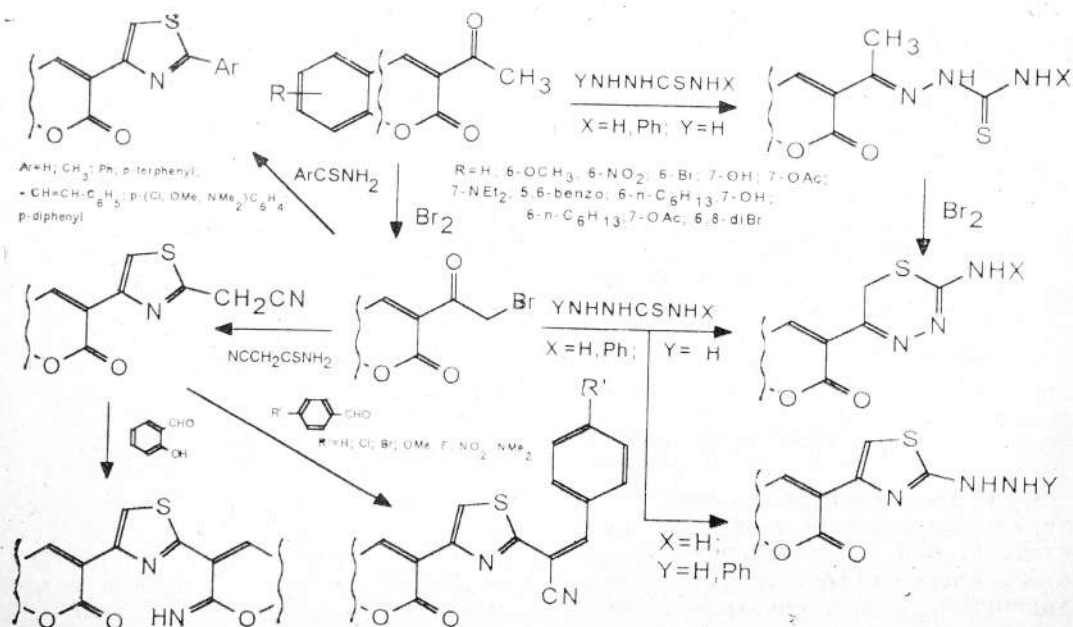


Рис. 1. Схема образования 2,4-замещенных тиазолов.

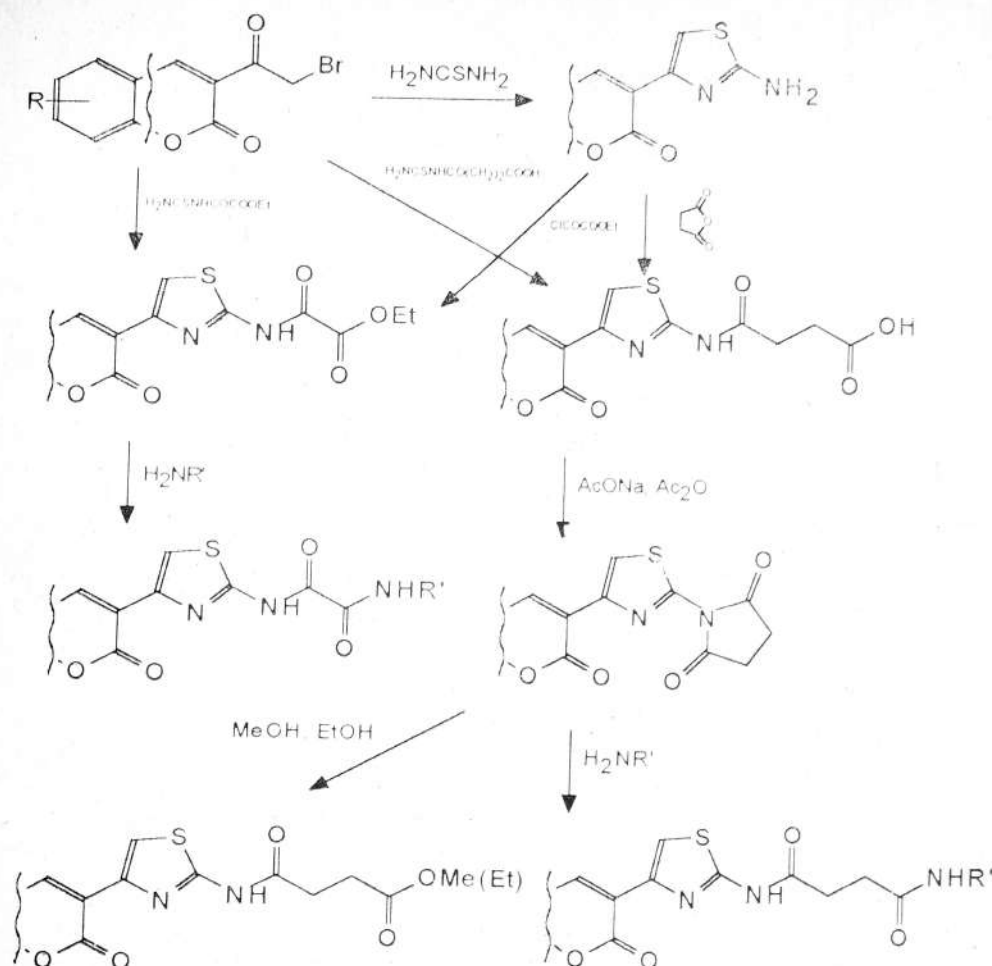


Рис. 2. Схема образования 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-оксаминовых и 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-сукцинаминовых кислот.

семикарбазидов наблюдалось одно-значное направление протекания реакций с образованием или тиазольного, или тиадизинового фрагментов [14] (рис. 1). При создании в ходе синтеза аминотиазольного цикла образуются производные, которые были успешно использованы для дальнейшей химической модификации путем введения остатков дикарбоновых кислот с образованием 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-оксаминовых и 4-(кумаринил-2)тиазолил-2-сукцинаминовых кислот [1] (рис. 2).

Высокий синтетический потенциал 3-(α -бромацетил)кумаринов позволил нам расширить класс двухзвенных ансамблей циклов и получить на их основе 3-гетерилкумарины с ядрами оксазола, хиноксалина, фурана (рис. 3).

Новым классом соединений являются продукты взаимодействия 3-(α -бромацетил)кумаринов с аминопиридинами и аминотиазолом ($[\text{N}_2]_3^{2-}$ -синтоны) с образованием на первой стадии кватернизированных солей, которые в присутствии органических оснований легко циклизуются в соответствующие 3-(R-1-азоиндолизил-2) и 3-(имидазо [2,1-b] тиазолил-6)кумарины [4] (рис. 3). Интерес к структурам такого рода вызван тем, что имидазо[1,2-a]пиридины обладают противоязвенным действием [10], имидазо[2,1-b]тиазолы проявляют мутагенную [6], противоопухолевую [5] и иммунодепрессивную активности [12].

Исследование биологической активности синтезированных соединений

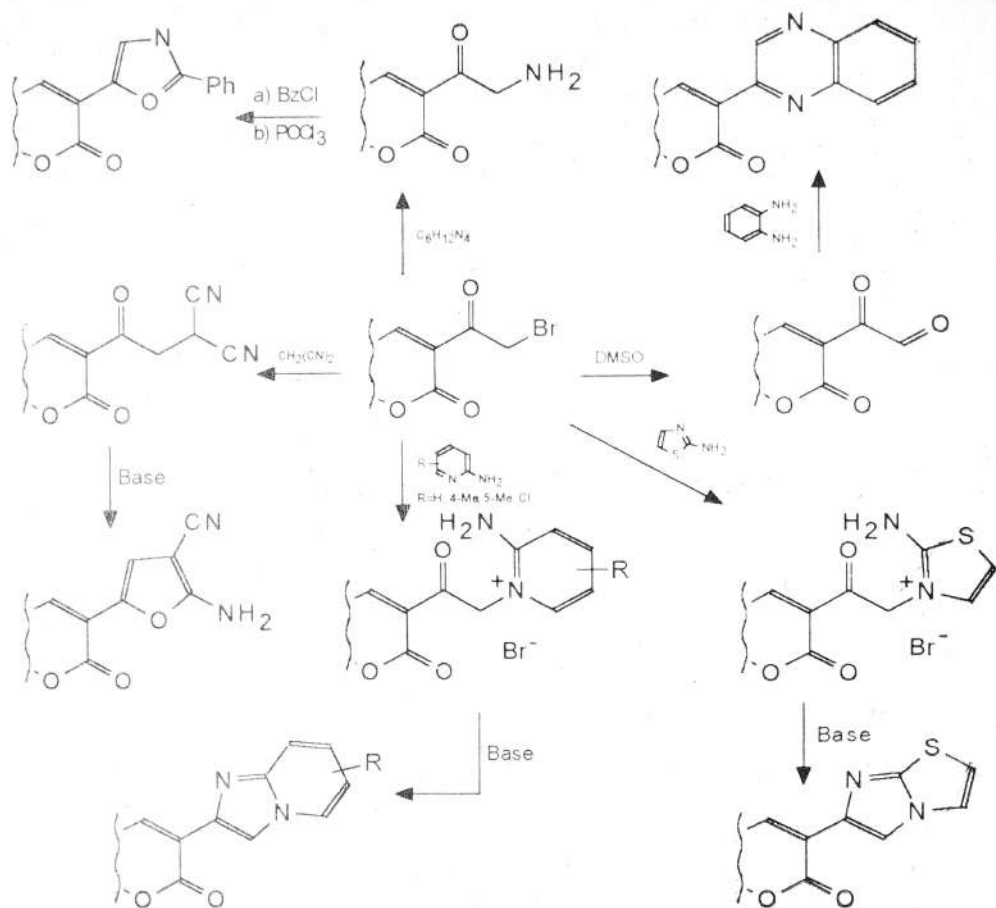


Рис. 3. Схема образования 3-гетарилкумаринов с ядрами оксазола, хиноксалина и фурана.

для серии 3-тиазолилкумаринов на противовоспалительную, анальгетическую, жаропонижающую, диуретическую, цитопротекторную и радиопротекторную активности показали, что около 20% исследованных веществ проявляют виды активности на уровне препаратов сравнения или выше. По силе противовоспалительного и анальгетического действия R-замещенные 3-(2-аминотиазолил-4)кумарины ($R=7\text{-NEt}_2$; 6,8-диBr; 6- NO_2) в эквивалентных дозах не уступают вольтарену и анальгину и при этом менее токсичны. Амиды 4-(кумаринил-3)-тиазолил-2-сукцинаминовой кислоты ($R=\text{H}$, $R'=\text{C}_2\text{H}_5$ и CH_3 ; $R=6,8\text{-диBr}$, $R'=\text{H}$) обладают более высокой мембраностабилизирующей активностью, чем препарат сравнения. Наибольшую диуретическую активность показали 3-ацетилкумарины ($R=7\text{-NEt}_2$; 6-н-

гексил; 7-OH; 6- OCH_3 ; 6-Br; 6- NO_2).

Нами изучена острая токсичность синтезированных соединений. Проанализировав группу наиболее эффективных соединений с точки зрения их соответствия требованиям, которые предъявляются к лекарственным субстанциям (доступность реагентов, максимально короткий путь синтеза, достаточный процент выхода, стойкость при хранении), мы выбрали одно вещество — метиловый эфир 4-(кумаринил-3)-тиазолил-2-сукцинаминовой кислоты. Это соединение проявляет такую же анальгетическую активность, как и анальгин (в дозе, меньшей в 2,5 раза), при меньшей токсичности. Кроме того, для субстанции характерны мембраностабилизирующее действие до 92,5% (преднизолон—48% при 50% гибели клеток контроля) и гепатопротекторный эффект

(обеспечивает 100% выживаемость клеток при 100% гибели клеток контроля). На получение этой субстанции разработан лабораторный технологический регламент с применением как химических, так и механохимических методов синтеза [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавель И. А., Коваленко С. Н. и др. // Сборник трудов Рязанского мед. ин-та.—Рязань, 1991.—С. 75—83.
2. Журавель И. А., Коваленко С. Н. и др. // Фармац. журнал.—1991.—№ 4.—С. 72—76.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2—10-е изд. стер.—М., 1986.
4. Ягодинец П. И., Скрипская О. В., Федорев Н. Н., Чернюк И. Н. // Деп. УкрНИИИТИ 22.08.90, № 1391-Укр90.
5. Andreani A., Rambalbi M., Andreani F., Bossa R. // Eur. J. Med. Chem.—1988.—Vol. 23.—P. 385.
6. Andreani A., Rambalbi M., Locatelli A., Isetta A. M. // Eur. J. Med. Chem.—1991.—Vol. 26.—P. 335.
7. Chuev V. P., Lyaghina L. A., Kovalenko S. N. // Siberian J. Chem.—1991.—Vol. 5.—P. 158—159.
8. Ebeid M. Y., Amin K. M., Hussein M. M. // Egypt. J. Pharm.—Sci.—1987.—Vol. 28.—P. 183—191.
9. El-Morsy S. S., Fadla A. A., El-Hossini M. S. // J. Ind. Chem. Soc.—1988.—Vol. 65.—P. 699—701.
10. Kraminski J. J. // J. Med. Chem.—1989.—Vol. 32.—P. 1686.
11. Koelsch C. F. // J. Am. Chem. Soc.—1950.—Vol. 72.—P. 2993—2995.
12. Mase T., Hidek A., Kemichi T. // J. Med. Chem.—1986.—Vol. 29.—P. 386.

УДК 615.213:547.241:832.012.1

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БИС(ДИФЕНИЛФОСФИНИЛАЦЕТИЛ)ГИДРАЗИНА И ЕГО КОМПЛЕКСА С ЖЕЛЕЗОМ (III)

Р. И. Тарасова, В. В. Москва, О. В. Воскресенская,
А. В. Литвиненко, И. И. Семина, А. З. Байчурина, Г. Ф. Ржевская

Кафедра органической химии (зав.—проф. В. В. Москва)

Казанского технологического университета,

кафедра фармацевтической химии (зав.—доц. А. В. Литвиненко),

кафедра фармакологии (зав.—проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета

В ряду гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот ранее найден дифенилфосфинилацетилгидразин (соединение I), обладающий выраженным психотропным действием [2]. В продолжении этих исследований нами получен бис(дифенилфосфинилацетил)гидразин (дигидразид II) и на его основе синтезирован комплекс с железом (III) хлоридом (комплекс III). Дигидразид II и комплекс III в качестве примесей могут входить в незначительных количествах в состав препарата фосфабензида, действующим

13. Rao V. R., Rao T. V. P. // Ind. J. Chem.—1986.—Vol. 25B.—P. 413—415.

14. Vserabhadraiah U., Rao V. R. // J. Ind. Chem. Soc.—1990.—Vol. 67, № 1.—P. 81—82.

Поступила 16.12.94.

USE OF SYNTHETIC EQUIVALENTS OF DIPOLAR $[C_2]_2^{2+}$ -SYNTHONS FOR SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE HETEROCYCLIC ASSEMBLIES WITH COUMARIN LINKS

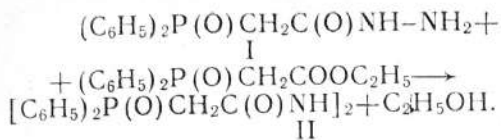
S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh,
Ya. V. Belokon, I. V. Orlenko, I. A. Zhuravel,
V. M. Nikitchenko, A. V. Silin

Summary

Within the synthon approach the analysis of synthetical potential of the dipolar $[C_2]_2^{2+}$ -synthons is performed. The possible reaction pathways of cyclization of the dipolar electrophilic $[C_2]_2^{2+}$ -synthons with the dipolar nucleophilic $[SN]_3^{2-}$, $[SN]_4^{2-}$, $[CN]_3^{2-}$, $[N_2]_3^{2-}$ -synthons are determined. As synthetic equivalents of $[C_2]_2^{2+}$ -synthons, 3-(α -bromoacetyl) coumarins are chosen. On the basis of the new and improved methods of synthesis two- and three-link biologically active assemblies of cycles with terminal coumarin links containing triazole, indolizine, azindolizine, 1, 3, 4-thiadiazine, furane, quinoxaline and oxazole rings are synthesized. The biological activity of 3-thiazolylcoumarins is investigated. It is stated that all of the compounds under investigation are low toxic and some of them manifest the pronounced diuretic, antiinflammatory and membrane-stabilizing activities.

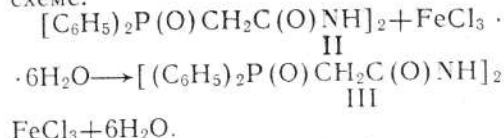
щим началом которого является соединение I [3, 7]. Структура полученных соединений исследована с использованием ИК- и УФ-спектроскопии, разработан метод титриметрического количественного определения железа в комплексе III, изучены их токсичность, антидепрессивная, транквилизирующая активность и антиалкогольное действие.

Дигидразид II образуется при взаимодействии соединения I с этиловым эфиром дифенилфосфинилуксусной кислоты при 120—140°C по следующей



Дигидразид II — белый кристаллический порошок, не растворяется в воде и мало растворим в этаноле. В ИК-спектре дигидразида II содержатся характеристические полосы при 1185 см^{-1} ($\text{P}=\text{O}$), 1650 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 3150—3190 см^{-1} (NH). УФ-спектр спиртового раствора дигидразида II характеризуется четырьмя четко выраженными максимумами при 223 нм ($\epsilon=40280$), 260 нм ($\epsilon=4190$), 265 нм ($\epsilon=4390$), 272 нм ($\epsilon=3480$) и подтверждает наличие в структуре дифенилфосфиноксидной группы [5].

Комплекс III получали путем обработки дигидразида II железа (III) хлоридом в этаноле при комнатной температуре по ниже приводимой схеме:



Мольное соотношение компонентов комплекса III равно 1:1.

Комплекс III — темно-фиолетовый кристаллический порошок, не растворяется в воде и эфире, растворяется в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне с образованием окрашенных растворов; при действии минеральных кислот и щелочей комплекс разрушается. В ИК-спектре комплекса III, в отличие от ИК-спектра дигидразида II, полоса поглощений фосфорильной группы несколько смещается в область низких частот ($\nu\text{P}=\text{O}$ при 1160 см^{-1}), а полоса поглощения карбонильной группы остается практически неизменной ($\nu\text{C}=\text{O}$ при 1655 см^{-1}). Однако все три характеристические полосы, включая полосу гидразидной группы (νNH 3150—3450 см^{-1}), значительно расширены, что указывает на участие указанных групп в комплексообразовании.

УФ-спектр продукта реакции дигидразида II с железом (III), в отличие от дигидразида, имеет интенсивную полосу поглощения в видимой области спектра с максимумом около 543—546 нм ($\epsilon=2400$).

Экспериментальная химическая часть
ИК-спектры исследуемых веществ

сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, а УФ-спектры — на спектрофотометре марки «Specord». Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствовали вычисленным значениям.

Бис(дифенилфосфинилацетил)гидразин (дигидразид II). В колбу, снабженную термометром и нисходящим холодильником, вносят 5,5 г (0,02 моль) соединения I и 5,8 г (0,02 моль) этилового эфира дифенилфосфинилуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 120—140°C в течение одного часа с одновременной отгонкой этанола. В конце реакции содержимое колбы затвердевает. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 10 мл этанола, осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получено 7,20 г дигидразида II. Выход — 70%. Температура плавления—238°C. Найдено (%): ($\text{N}=5,65$, $\text{P}=12,17$ в $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$). Вычислено (%): $\text{N}=5,41$, $\text{P}=12,61$.

Комплекс бис(дифенилфосфинилацетил)гидразина с железа (III) хлоридом (комплекс III). К 5,2 г суспензии (0,01 моль) дигидразида II в 100 мл этанола прибавляют 2,7 г (0,01 моль) железа (III) хлорида гексагидрата в 50 мл этанола, что дает интенсивное фиолетовое окрашивание. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Непрореагировавший дигидразид отфильтровывают, промывают спиртом. Из маточного раствора удаляют этанол отгонкой в вакууме. Выделенный продукт промывают холодной водой и сушат. Получено 3,7 г комплекса III. Выход — 54%. Комплекс не плавится и частично разлагается при нагревании до 320°C. Найдено (%): $\text{C}=49,61$, $\text{H}=4,00$, $\text{Cl}=15,40$, $\text{N}=4,20$, $\text{P}=9,05$, $\text{Fe}=8,38$ в $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{FeN}_2\text{O}_4\text{P}_2$. Вычислено (%): $\text{C}=49,55$, $\text{H}=3,83$, $\text{Cl}=15,69$, $\text{N}=4,12$, $\text{P}=9,13$, $\text{Fe}=8,25$.

Определение содержания железа в комплексе III. Около 0,1 г комплекса III (точная навеска) вносят в колбу с притертой пробкой вместимостью 200—250 мл, прибавляют 20 мл этанола, 20 мл кислоты хлористоводородной разведенной и смесь кипятят на электроплитке в течение 6—7 минут. Раствор охлаждают, прибавляют 1 г калия йодида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 30 минут. Вы-

**Фармакологические эффекты бис(дифенилфосфенил)ацетилгидразина (дигидразид II)
и его комплекса с железом (III) хлоридом (комплекс III)**

Введено 500 мг/кг	Тест «конфликтной ситуации»		Тест «поведенческого отчаяния»		Этаноловый наркоз	
	число наказуемых подходов к поилке	P	время «замирания»	P	продолжительность «бокового положения», мин	P
Вода	2,6±0,8	—	208±6,2	—	145,0±17,7	—
Соединение II	5,6±0,3	<0,05	135,8±23,8	<0,05	112,4±23,7	<0,05
Вода	2,6±0,3	—	196,7±17,2	—	126,0±21,0	—
Соединение II	3,3±0,7	>0,05	186,4±19,3	>0,05	380,6±32,0	<0,05

делившийся йод титруют 0,02 М раствором натрия тиосульфата (индикатор — крахмал).

1 мл 0,02 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,001117 г железа, которого в комплексе III найдено 8,2%—8,4%.

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность определяли на белых мышах при внутрибрюшинном введении свежеприготовленной взвеси дигидразида II или комплекса III в слизи крахмала. Для скрининговой оценки фармакологической активности соединений II и III использовали метод «поведенческого отчаяния» [6] и метод «конфликтной ситуации» с водной депривацией у мышей [1]. При изучении транквилизирующей активности по тесту «конфликтной ситуации» животные (крысы-самцы массой от 220 до 300 г) подвергались трехдневной водной депривации в тест-камере, снабженной поилкой и электропроводящим полом. Через 60 минут после интрагастрального введения соединений II и III крыс помещали в тест-камеру и оценивали число подходов к поилке в течение 5 минут наблюдения.

В тесте «поведенческого отчаяния» опыты проводились на мышах тетрагибридах линии CBWA массой тела от 20 до 30 г. Животных помещали в стеклянный цилиндрический сосуд высотой 15 см и уровнем воды (температура — 21°C) до 6 см. Исследуемые соединения вводили интрагастрально в дозе 500 мг/кг за 60 минут до тестирования. Учитывали общую длительность (сек) неподвижности животных в течение 6 минут.

Для изучения потенциального антиалкогольного действия определяли продолжительность «бокового положения», вызываемого наркотической дозой этанола (4,5 г/кг внутрибрюшинно).

Показателем активности соединений служило изменение продолжительности «бокового положения» подопытных крыс по сравнению с контрольными. Цифровые результаты обработаны методом «непрямых разностей» [4].

Из-за плохой растворимости в воде и малой токсичности соединений II и III установить средние смертельные дозы не удалось. Максимально высокой дозой, которую удалось ввести, оказалась доза, равная 5000 мг/кг. Биологическую активность соединений II и III изучали в дозах, равных 500 мг/кг, составляющих $\frac{1}{10}$ от максимально высоких (см. табл.). В картине общего действия изученных соединений отмечалось небольшое угнетение.

Эксперименты по изучению фармакологической активности дигидразида II показали, что он обладает транквилизирующей активностью, увеличивая число подходов к поилке более чем в 2 раза. В тесте «поведенческого отчаяния» время «замирания» уменьшилось в 1,5 раза, что указывало на наличие у дигидразида антидепрессивной активности. Дигидразид II не изменял длительности этанолового наркоза крыс. В отличие от дигидразида II комплекс III не обладал транквилизирующей активностью, однако более чем в 3 раза потенцировал длительность этанолового наркоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викняев Ю. И., Книгуль Т. А. // Журн. невропатол. и психиатр.— 1966— № 1.— С. 123—129.
2. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М., Ржевская Г. Ф. // Фармакол. и токсикол.— 1980.— № 4.— С. 334—338.
3. Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. Решение актуальных задач фармации на современном этапе.— М., 1994.

4. Монцевичуте-Эринене С. В.//Пат. физиол.—1994.—№ 4.—С. 71—78.

5. Пинягин К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И.//Фармация.—1992.—№ 1.—С. 31—33.

6. Русаков Д. Б., Вальдман А. В.//Фармакол. и токсикол.—1983.—№ 5.—С. 107—111.

7. Тарасова Р. И., Воскресенская О. В. и др. Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ.—Волгоград, 1989.

Поступила 27.01.95.

SYNTHESIS, PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BIS (DIPHENYLPHOSPHINYLA-CETYL)HYDRAZINE AND ITS COMPLEX WITH IRON (III)

R. I. Tavasova, V. V. Moskva,

O. V. Voskresenskaya, A. V. Litvinenko,

I. I. Semina, A. Z. Baichurina,
G. F. Rzhetskaya

Summary

The synthesis of bis(diphenylphosphinylacetyl)hydrazine and its complex with iron (III) chloride is performed, their ultraviolet and infrared spectrums are investigated, the method of titrimetric determination of iron in the complex is developed. The initial ligand offers tranquilizing, antidepressive activity and does not affect the length of ethanol anesthesia of rats, and its complex with iron (III) chloride potentiates the length of ethanol anesthesia more than 3 times, however, does not manifest tranquilizing and antidepressive activity. Both of the products are low toxic compounds.

УДК 614.27

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Т. И. Нужнова, Н. И. Казначеева, Н. Н. Козлова

Кафедра организации и экономики фармации (зав.—доц. Т. И. Нужнова)
Казанского медицинского университета, Республиканский центр
фармацевтической информации (директор — Е. А. Перешитова), г. Казань

В настоящее время почти во всех развитых странах наблюдается значительный рост фармацевтического рынка. Существует более 10 тысяч фармацевтических компаний, занятых производством лекарственных препаратов.

По мнению экспертов ВОЗ, практически во всех странах мира увеличилось потребление лекарственных средств. Так, в Северной Америке и Японии оно возросло более чем в 3 раза, в Западной Европе — в 2 раза, в Восточной Европе и Латинской Америке — в 1,5 раза. Несмотря на активную пропаганду против самолечения и его последствий, согласно прогнозам развития фармацевтической практики США, в XXI веке ожидается увеличение доли безрецептурного потребления лекарственных препаратов. Все эти тенденции характерны и для формирующего отечественного фармацевтического рынка, росту которого во многом способствует и то, что изменяется централизованная система лекарственного обеспечения и фармацевтические компании получили возможность самостоятельного выхода на фармацевтический рынок. Сокращается привычный арсенал лекарственных средств, и на отечественном рынке появляется большое количество новых зарубежных препаратов.

Однако, по данным сборного переч-

ня международных непатентованных наименований фармацевтических веществ, на рынке существуют десятки тысяч лекарственных средств, многие из которых идентичны или весьма схожи по терапевтическому эффекту, но продаются под различными наименованиями. Нередко отмечаются факты продаж фармацевтическими компаниями опасных для здоровья людей медикаментов, многие из которых после их запрета в одной стране реализуются в другой. Создается ситуация, при которой терапевтический выбор определяется, скорее, «напористостью» рекламы, а не объективными данными. Все это повышает значимость службы фармацевтической информации и требует от нее высокого профессионализма и обязательного соблюдения национального законодательства.

В ряде зарубежных стран распространением информации о лекарственных средствах занимаются в основном фирмы-производители, при этом в цену препарата сразу же включают затраты на научно-информационную работу, которые составляют примерно 11—15% от оптовой цены.

В нашей стране сбор и распространение информации о лекарственных средствах традиционно возложены на аптечную службу. Эта работа проводится в трех направлениях: информация для медицинских работников, для

фармацевтов и для населения. Однако в современных условиях перехода экономики на рыночные отношения необходимо шире привлекать к информационной работе заводы-производители и фирмы-посредники. Врачи должны обращать особое внимание на информацию о лекарственных средствах, проявляя большую заинтересованность, что особенно важно в условиях внедрения системы медицинского страхования.

Существуют различные методы и формы организации информационной работы. Тем не менее необходимо дальнейшее совершенствование этого вида деятельности. Изучение потребности в информации о лекарственных средствах среди различных групп потребителей, проведенное в 1993—1994 гг. на базе аптечных и лечебных учреждений г. Казани, показало, что почти 60% опрошенных медицинских работников основным источником информации о лекарственных средствах считают сообщения провизоров из прикрепленных аптек. Вместе с тем на вопрос: «В достаточном ли объеме Вы получаете информацию о лекарственных средствах?» — отрицательно ответили 100% опрошенных врачей, 96% аптечных работников и 69% населения. Это свидетельствует о явно неудовлетворительной информационной работе, особенно для специалистов, о дефиците литературы, освещающей вопросы клинической фармакологии и лекарственной терапии.

На вопрос: «Удовлетворяет ли Вас качество получаемой фармацевтической информации?» — более 70% опрошенных специалистов ответили отрицательно. Врачами и провизорами справедливо ставится вопрос о повышении оперативности поступления информационных изданий. Необходимо создание автоматизированных банков данных о лекарственных средствах, включающих экспертные системы на основе реферирования научных клинических медицинских журналов, книг, монографий. Требуется адресная информация: сведения о предприятиях-производителях лекарственных препаратов, товарном ассортименте предприятий, ценах, качестве препаратов и др.

Органы фармацевтической информации должны принимать активное

участие в насыщении рынка информационными товарами и услугами. Так, подготовку информационных материалов для врачей и специалистов нужно вести в двух направлениях. Первое — это широкое информирование специалистов о том, какие лекарственные средства зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению, какие государственные закупки (поставки) медикаментов осуществлены или будут произведены в ближайшее время, каких препаратов не хватает и чем их можно заменить. Такая информация должна быть общедоступной и публиковать ее необходимо в возможно большем количестве изданий. Второе — это подготовка более глубокой научной информации о клинических особенностях применения препаратов, их фармакологических свойствах, что требуется медицинским работникам.

Особенно важны для ориентации врачей публикации профессионально составленных материалов, где бы информация о новых препаратах давалась в сравнении с уже имеющимися и хорошо известными лекарственными средствами.

Особую актуальность сейчас приобретает внешнеинформационная и внешнеэкономическая деятельность органов фармацевтической информации. Незнание нашего информационного и товарного рынков лекарственных средств и их конъюнктурных, экономических и правовых условий создает большие трудности для зарубежных предпринимателей. Поэтому весьма перспективны следующие направления деятельности: создание совместных предприятий в области информационной работы, лекарствоведения, презентации зарубежных фирм, приглашения зарубежных специалистов для обучения наших работников, проведение совместных семинаров и конференций, подготовка аналитической информации о различных аспектах лекарственных средств для зарубежных фирм, совместная реклама и маркетинговые исследования.

Формирование современного фармацевтического рынка в нашей стране невозможно без действенной системы информации, выгодной и производителю, и продавцу, и покупателю.

Поступила 08.02.95.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Р. Х. Хафизьянова

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

Отек мозга является одним из наиболее серьезных осложнений нейрохирургических операций, черепно-мозговых травм, опухолей мозга и отравлений различными химическими веществами. Отек головного мозга трудно обратим и часто бывает фатальным.

В настоящей работе приводятся результаты сравнительной оценки противоотечного действия четырех оригинальных фосфорорганических веществ, не проявляющих антихолинэстеразной активности, — димефосфона, препаратов № 305, № 155 и фосфабензида с известными нейротропными лекарственными средствами — пирацетамом, натрия оксibuтиратом и фенибутом.

Отек мозга у крыс вызывали внутрибрюшинным введением никотина и моноиодацетата, интенсивность его оценивали по плотности мозгового вещества в растворах сульфата меди разного удельного веса [7]. На модели никотинового отека мозга на 240 крысах определяли действие препаратов в дозах $\frac{1}{20}$ от ДЛ₅₀ (первая серия), $\frac{1}{10}$ от ДЛ₅₀ (вторая и третья серии), $\frac{1}{5}$ от ДЛ₅₀ (четвертая и пятая серии) при профилактическом введении 40 мкг/кг за 30 минут до никотина. В четвертой серии экспериментов на этой модели также оценивали эффективность пирацетама в дозе 1000 мг/кг, соответствовавшей $\frac{1}{10}$ ДЛ₅₀, фенибута в дозе 180 мг/кг — $\frac{1}{5}$ ДЛ₅₀ и натрия оксibuтирата в дозе 700 мг/кг — $\frac{1}{5}$ ДЛ₅₀. Животных декапитировали через один час после введения никотина.

На модели отека мозга, вызванного введением моноиодацетата, в экспериментах на 100 крысах препараты вводили в дозах, соответствовавших $\frac{1}{5}$ от ДЛ₅₀ за 1 час (первая серия) и $\frac{1}{10}$ от ДЛ₅₀ за 3 часа (вторая серия) до моноиодацетата. Контрольным группам крыс вводили воду или моноиодацетат в дозе 150 мг/кг. Животных

декапитировали через 10 минут после введения моноиодацетата.

Результаты экспериментов проанализированы методом непрямых разностей [3].

Никотин в дозе 40 мкг/кг через один час после введения вызывает достоверное снижение плотности мозга крыс (табл. 1), что указывает на развитие отека. Исследуемые малотоксичные фосфоорганические соединения и препараты сравнения оказали неоднозначное противоотечное действие. Димефосфон при профилактическом введении в дозе 125 мг/кг не влиял на плотность мозга, сниженную никотином. При увеличении его дозы (250 и 500 мг/кг) наблюдалось полное предотвращение токсического никотинового отека с достоверной нормализацией плотности мозга. Препарат № 305 в дозах 370 и 750 мг/кг также предупреждал токсический никотиновый отек. Плотность мозга крыс, получивших этот препарат в дозе 180 мг/кг, была достоверно выше, чем у контрольных особей, однако она не достигала показателей интактных животных. Препарат № 155 в дозах 100 и 400 мг/кг уменьшал интенсивность отека мозга. Введение его в дозе 200 мг/кг приводило к предотвращению токсического никотинового отека, к достоверной нормализации плотности мозга крыс.

Сравнительная оценка эффективности препаратов на модели никотинового отека мозга в зависимости от использованной дозы показала, что для димефосфона, препаратов № 305 и № 155 оптимальна доза, равная $\frac{1}{10}$ ДЛ₅₀. Два первых препарата эффективны и в более высоких дозах, равных $\frac{1}{5}$ ДЛ₅₀, в то время как действие препарата № 155 в этой дозе снижается. Противоотечные свойства препаратов № 305 и № 155 проявляются также при использовании в меньших дозах ($\frac{1}{20}$ ДЛ₅₀).

Влияние димефосфона, препаратов № 305, 155, фосфабензида, пирацетама, натрия оксibuтирата, фенибута на развитие токсического отека мозга у крыс, вызванного введением никотина

Серия	Группа	Введено	Доза, мг/кг	Плотность мозга, г/см ³		
				M±m	Р к никотину	Р к контролю
1-я	1-я	Вода (контроль)	—	1,0400±0,0003		
	2-я	Никотин+60 мин	0,04	1,0351±0,0002		<0,001
	3-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	125±0,04	1,0356±0,0002	>0,05	<0,001
	4-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	180±0,04	1,0370±0,0004	<0,001	<0,001
	5-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	100±0,04	1,0367±0,0004	0,005	<0,001
2-я	6-я	Вода (контроль)	—	1,0407±0,0004		
	7-я	Никотин+60 мин	0,04	1,03680± 0,00027		<0,001
	8-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	250±0,04	1,0407±0,0004	<0,004	0,62
	9-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	370±0,04	1,0396±0,0003	<0,001	0,06
	10-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	200±0,04	1,0411±0,0004	<0,001	0,56
3-я	11-я	Вода (контроль)	—	1,04300± 0,00017		
	12-я	Никотин	0,04	1,03500± 0,00058		<0,001
	13-я	Фосфабензид+30 мин+ +никотин+60 мин	30±0,04	1,04000±0,0010	<0,001	0,009
4-я	14-я	Вода (контроль)	—	1,0400±0,0002		
	15-я	Никотин	0,04	1,0355±0,0004		<0,001
	16-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	500±0,04	1,0398±0,0004	<0,001	0,62
	17-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	750±0,04	1,0397±0,0004	<0,001	0,55
	18-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	400±0,04	1,0381±0,0007	0,008	0,014
	19-я	Фенибут+30 мин+ +никотин+60 мин	180±0,04	1,0387±0,0003	<0,001	<0,001
	20-я	Пирацетам+30 мин+ +никотин+60 мин	1000±0,04	1,0398±0,0004	<0,001	0,62
	21-я	Натрия оксibuтират+30 мин+ +никотин+60 мин	700±0,04	1,0393±0,0005	<0,001	0,20
	22-я	Вода (контроль)	—	1,04300± 0,00017		
5-я	23-я	Никотин	0,04	1,03500± 0,00058		<0,001
	24-я	Фосфабензид+30 мин+ +никотин+60 мин	60±0,04	1,03800± 0,00029	<0,001	<0,001

Фосфабензид в дозах 30 и 60 мг/кг уменьшал интенсивность отека мозга у крыс, однако не приводил к нормализации плотности мозга. Пирацетам (1000 мг/кг) и натрия оксibuтират (700 мг/кг) были эффективны и препятствовали развитию отека мозга у крыс. Фенибут в дозе 180 мг/кг снижал интенсивность отека мозга, но плотность мозга крыс этой группы бы-

ла ниже, чем у интактных, что согласуется с данными других авторов [4].

Противоотечное действие на модели никотинового отека мозга изучаемых фосфорорганических веществ с нейротропными препаратами (пирацетамом, натрия оксibuтиратом и фенибутом) показало, что димефосфон, препараты № 305 и № 155 вполне с ними сравнимы. Транквилизатор из группы орга-

Влияние димефосфона, препаратов № 305 и № 155 на отек мозга у крыс, вызванный введением моноиодацетата

Серия	Группа	Введено	Доза, мг/кг	Плотность мозга, г/см ³		
				M $\pm$ m	P к моноиодацетату	P к контролю
1-я	1-я	Вода (контроль)	—	1,0422 $\pm$ 0,0002		
	2-я	Моноиодацетат	150	1,0375 $\pm$ 0,0005		<0,001
	3-я	Димефосфон+60 мин+ +моноиодацетат	500+ 150	1,0386 $\pm$ 0,0004	0,12	<0,001
	4-я	Препарат № 305+60 мин+ +моноиодацетат	750+ 150	1,0407 $\pm$ 0,0006	0,002	0,06
	5-я	Препарат № 155+60 мин+ +моноиодацетат	400+ 150	1,0377 $\pm$ 0,0005	0,77	<0,001
2-я	6-я	Вода (контроль)	—	1,0404 $\pm$ 0,0004		
	7-я	Моноиодацетат	150	1,0350 $\pm$ 0,0001		<0,001
	8-я	Димефосфон+180 мин+ +моноиодацетат	250+ 150	1,0388 $\pm$ 0,0008	<0,001	0,12
	9-я	Препарат № 305+180 мин+ +моноиодацетат	370+ 150	1,0374 $\pm$ 0,0006	<0,001	<0,001
	10-я	Препарат № 155+180 мин+ +моноиодацетат	200+ 150	1,0376 $\pm$ 0,0008	0,005	0,008

нических производных кислот фосфора — фосфабензид менее активен, но также сопоставим по действию с фенибутом.

В отличие от пирацетама и натрия оксibuтирата [6], димефосфон, мепопран и в меньшей степени препарат № 155 были эффективны и при отеке мозга, вызванном моноиодацетатом, являющимся ингибитором гликолиза [2]. Моноиодацетат в дозе 150 мг/кг вызывал снижение плотности мозга (табл. 2).

Димефосфон в дозе 500 мг/кг при профилактическом его введении за один час до моноиодацетата не оказывал противоотечного действия, в дозе же 250 мг/кг, введенной за 3 часа до моноиодацетата, предупреждал развитие отека мозга. Плотность мозга подопытных животных была достоверно выше, чем у крыс, получивших один моноиодацетат, и не отличалась от таковой у интактных.

Препарат № 305, введенный в дозе 750 мг/кг за один час и в дозе 370 мг/кг за 3 часа до моноиодацетата, снижал интенсивность отека мозга. Препарат № 155 в дозе 400 мг/кг при его введении за один час до моноиодацетата не оказывал противоотечного действия, при введении же 200 мг/кг интенсивность отека уменьшалась, но плотность мозга подопытных крыс полностью не восстанавливалась.

В свете современных представлений

о механизмах реализации противоотечного действия ряда нейротропных средств большое значение имеет их способность вмешиваться в центральные нейромедиаторные процессы и метаболизм мозга, измененные при отеке головного мозга [5].

Среди исследуемых фосфорорганических соединений димефосфон, препараты № 305, № 155 и, в меньшей степени, фосфабензид проявляли выраженную противоотечную активность. Можно полагать, что в основе механизма реализации противоотечного действия этих препаратов лежит их способность проявлять центральное серотониннегативное действие, присущее всем исследуемым препаратам.

В механизме реализации противоотечного действия димефосфона, препарата № 155 и фосфабензида также может иметь значение наличие в их нейрохимическом спектре центрального ГАМК-позитивного компонента действия. Исследуемые фосфорорганические вещества не обладают избирательным М-холиноблокирующим эффектом и только два из них — препарат № 155 и фосфабензид — оказывают центральное Н-холиноблокирующее действие. Сопоставление центрального холиноблокирующего действия исследуемых препаратов и их противоотечного эффекта на модели никотинового отека мозга у крыс не выявило параллелизма. При отеке мозга нарушается функционирование

не только центральных нейромедиаторных процессов, но и метаболизм мозга, поэтому противоотечное действие этих фосфорорганических соединений было оценено на модели моноиодацетатного отека. Отек мозга, развивающийся после введения моноиодацетата, связывают с непосредственным нарушением клеточного метаболизма. Димефосфон, препараты № 155 и № 305 предотвращают метаболические нарушения, в то время как аминазин, амизил, фентоламин и допегит, использованные для коррекции отека мозга, вызванного моноиодацетатом, не были эффективны [1]. Возможно, в механизме реализации противоотечного действия фосфорорганических веществ с неантихолинэстеразным типом активности имеет значение их способность не только влиять на центральные нейромедиаторные процессы, но и корригировать нарушенный метаболизм в ткани мозга при отеке.

ВЫВОДЫ

1. Димефосфон, препараты № 305 и № 155 и фосфабензид проявляют у крыс противоотечное действие при токсическом отеке мозга, вызванном никотином.

2. По силе предотвращения никотинового отека мозга димефосфон, препараты № 305 и № 155 не уступают пирацетаму и натрия оксипутирату. Фосфабензид сравним по противоотечной активности с фенибутом.

3. Профилактическое введение димефосфона, препаратов № 305 и № 155

снижает у крыс интенсивность развития отека мозга, вызванного моноиодацетатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С. Н., Яснецов В. С. // Фармакол. и токсикол. — 1977. — № 3. — С. 281—283.
2. Лабори А. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. — М., 1974.
3. Монцевичуте-Эрингене С. В. // Патол. физиол. — 1964. — № 4. — С. 71—78.
4. Новиков В. Е., Яснецов В. С. Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты. — Тарту, 1983.
5. Новиков В. Е. Фармакология ГАМК-опиоидергической системы при травматическом отеке — набухании головного мозга: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1993.
6. Яснецов В. С., Новиков В. Е. — Фармакология и токсикология природных и синтетических соединений. — Минск, 1989.
7. Laborit H., Weber B. // Aggressologie. — 1965. — Vol. 6. — P. 743—759.

Поступила 26.01.95.

EXPERIMENTAL PHARMACOTHERAPY OF TOXIC BRAIN EDEMA BY NONANTICHOLINESTERASIC PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS

R. Kh. Khafizyanova

Summary

Experimental study of the effect of dimaphosphone, phosphabenzide, preparations № 305 and № 155 — examples of various groups of synthetic nonanticholinesterasic phosphoroorganic compounds, on the development of toxic brain edema in rats, caused by injection of nicotine and monoiodoacetate, reveal their antiedematic property. The results of investigations show prospects of a search of new effective medicinal agents for prevention and treatment of brain edema among phosphoroorganic compounds which do not show anticholinesterasic activity.

УДК 615.014.8

АЭРОЗОЛЬНЫЙ ЛОСЬОН «ДЕБЮТ» — НОВОЕ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ДИМЕФОСФОН

С. Н. Егорова, Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, Л. А. Поцелуева, Е. А. Кадырова, А. О. Визель, А. А. Мусликин, Э. А. Гурылев, А. Г. Якупов, Ю. Н. Волкова, Л. П. Буланкова, С. В. Лапина, В. Н. Набиуллин, Л. И. Щукина, Э. К. Кованова

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Р. С. Гараев), кафедра технологии лекарств (зав. — проф. Л. А. Поцелуева) Казанского медицинского университета, ИОФХ им. А. Е. Арбузова (директор — акад. РАН, проф. А. И. Коновалов) КНЦ РАН, АО «Хитон» (директор — Р. А. Каргин) г. Казани, НПО «Косметология» (директор — доктор мед. наук М. Ф. Писаренко) МЗМП РФ

Лекарственный препарат димефосфон недавно разрешен к применению по новым медицинским показаниям [2], в том числе как наружное сред-

ство в форме 15% водного раствора для лечения ран, рожистого воспаления, угревой болезни, жирной себореи, розовых угрей и др. Присущие диме-

фосфону противовоспалительный, противоаллергический, антисептический, стимулирующий регенерацию и повышающий барьерно-защитные функции кожи и другие эффекты позволяют использовать его в различных лечебно-косметических целях. Однако единственная выпускаемая фармацевтической промышленностью лекарственная форма в виде водного раствора димефосфона, удобная для приема внутрь, не является оптимальной для местного применения.

В настоящем сообщении дана характеристика современной аэрозольной композиции, удобной для нанесения димефосфона на кожу в лечебно-косметических целях. Формой выпуска лосьона с димефосфоном выбрана аэрозольная упаковка, обеспечивающая микробную чистоту при хранении и применении, позволяющая наносить лосьон непосредственно на кожу. В состав композиции были включены такие традиционные для аэрозольного лосьона компоненты, как вода, этанол, пропиленгликоль, отдушка, пропеллент (пропан-бутановая смесь), а также димефосфон в различных количествах.

Лечебно-профилактическое действие аэрозольных композиций с содержанием 5% и 15% димефосфона в сравнении с таковым официальной формы (водного раствора) изучали в экспериментах на мышах с моделью воспалительно-аллергической реакции замедленного типа — по уменьшению отека уха, вызванного сенсибилизацией 2,4-динитрохлорбензолом [5]. Итоги экспериментов представлены в таблице.

Как следует из данных таблицы, применение 5% водного раствора и аэрозольной композиции с содержанием 5% димефосфона не вызвало достоверного уменьшения интенсивности воспалительно-аллергической реакции. 15% водный раствор и аэрозольный лосьон димефосфона ингибировали развитие отека уха мышей соответственно на 45% и 44% от контрольного уровня, причем по активности косметическая композиция не уступала официальной лекарственной форме. На этом основании для дальнейших исследований был выбран состав лосьона, содержащий 15% димефосфон.

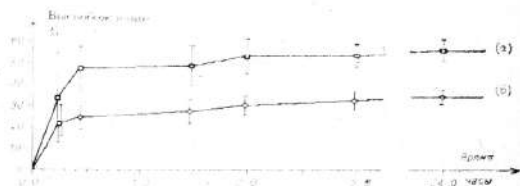
С целью биофармацевтической оценки выбранной композиции было про-

Влияние аэрозольных композиций и водных растворов димефосфона на интенсивность отека уха мыши, вызванного сенсибилизацией 2,4-динитрохлорбензолом

Группы	Препараты	Процент прироста массы уха	Процент к контролю
1-я	Контроль — вода	$42,0 \pm 5,0$	100
2-я	5% раствор димефосфона	$43,0 \pm 3,2$	102
3-я	15% раствор димефосфона	$23,0 \pm 5,0^*$	55
4-я	Контроль — основа лосьона	$48,0 \pm 4,5$	100
5-я	Лосьон с 5% раствором димефосфона в концентрате	$45,0 \pm 3,0$	94
6-я	Лосьон с 15% раствором димефосфона в концентрате	$27,0 \pm 7,2^*$	56

* разница статистически достоверна.

ведено сопоставление динамики высвобождения димефосфона из концентрата лосьона и водного раствора методом равновесного диализа по Кривчинскому через подскорлуповую оболочку куриного яйца. Результаты исследования отражены на рисунке.



Динамика высвобождения димефосфона из 15% водного раствора (а) и 15% косметической композиции (б).

Сопоставление кривых высвобождения свидетельствует о меньшей скорости диффузии димефосфона из лосьона по сравнению с таковой официальной формы, а следовательно, о его замедленной всасываемости через кожу, что является позитивным свойством для косметических средств [3].

Для оценки безвредности местного применения выбранной композиции лосьона проведены эксперименты на морских свинках с использованием комплекса методов, рекомендованных Фармакологическим комитетом для определения кожно-резорбтивного действия новых препаратов, предна-

значенных для наружного применения [4]. Наблюдение за общим состоянием животных, их поведением, потреблением корма, массой тела, а также регистрацией кожной и ректальной температур не выявили различий между животными подопытной (нанесение аэрозольной композиции на выстриженный участок кожи площадью 4×4 см в течение месяца) и контрольной групп. Цвет, тургор, эластичность кожи морских свинок сравнимых групп на протяжении эксперимента были одинаковыми. Установлено, что лосьон с димефосфоном не нарушает состав периферической крови (эритроциты, лейкоформула, СОЭ, гемоглобин), не влияет на биохимические показатели (глюкоза крови, билирубин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы сыворотки), уровень белка и белковых фракций в сыворотке крови, не изменяет относительной массы внутренних органов и содержание воды в коже подопытных животных.

В связи с тем, что димефосфон представляет собой диметиловый эфир фосфоновой кислоты, а в состав аэрозольной композиции входят вода и этиловый спирт, можно допустить возможность протекания реакций как гидролиза этого эфира, так и переэтерификации его этиловым спиртом. Гидролитическая стабильность димефосфона в косметической композиции при хранении была установлена методом прямого титрования щелочью, а отсутствие переэтерификации — методом газо-жидкостного хроматографического анализа. Изучение аэрозоля при хранении по нормируемым техническими условиями показателям (рН, массовая доля спирта, массовая доля димефосфона, степень эвакуации содержимого баллона, избыточное давление при 20°C) показало стабильность композиции и аэрозольной упаковки в течение 12 месяцев. По результатам исследований разработаны ТУ 6-40-00204317-35-92.

Клиническое изучение лосьона проводили в соответствии с инструкцией Фармакологического комитета по экспериментальной апробации косметических средств [1]. Препарат применяли в течение одного месяца у 20 пациентов в возрасте от 14 до 44 лет с жирной кожей лица, склонной к воспалению, раздражению, образованию

угревой сыпи. Лосьон имеет приятный запах, легко наносится на кожу лица, не оставляя жирного блеска, не раздражает кожу, не вызывает аллергических реакций. После длительного воздействия лосьона содержание поверхностных липидов в смывах с кожи лица пациентов уменьшается статистически достоверно на 33,3% по сравнению с исходной величиной. Регулярное пользование лосьоном снижает явления раздражения, шелушение кожи, уменьшает воспаление, приводит к исчезновению угревой сыпи. Опыт широкого применения лосьона показал его эффективность при уходе за кожей после бритья, при мелких порезах, травмах кожи, реакциях на укусы насекомых.

Результаты исследований явились основой для разработки нового лечебно-косметического лосьона с димефосфоном, промышленное производство которого в аэрозольной упаковке освоено АО «Хитон» (г. Казань) под названием «Дебют». Препарат выпускается серийно с 1993 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по экспериментально-клинической апробации косметических средств — М., 1986.
2. Инструкция по применению димефосфона — М., 1993.
3. Ферштейн О. Косметика и дерматология: Пер. с чешск. — М., 1990.
4. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В. и др. // Фармация. — 1983. — № 1. — С. 22—26.
5. Tarayre J. P., Lauressergues H. // J. Pharm. Pharmacol. — 1980. — Vol. 32. — P. 584—586.

Поступила 14.02.95.

SPRAY LOTION «DEBUT» — A MEDICINAL AND COSMETIC COMPOSITION WITH DIMEPHOSPHONE

S. N. Egorova, L. E. Ziganshina,
I. A. Studentsova, R. S. Garaev,
I. A. Potselueva, E. A. Kadyrova, A. O. Vizel,
A. A. Muslunkin, E. A. Gurylov, A. G. Yakupov,
Yu. N. Volkova, L. P. Bulankova,
C. B. Lapshina, V. N. Nabiullin,
L. I. Shchukina, E. K. Kovanova

Summary

The spray lotion «Debut» — a medicinal and cosmetic composition with dimephosphone is developed. It exhibits an antiphlogistic and antiallergic effect and exerts no general toxic effect when used locally. The lotion is effective in skin care which is apt to develop inflammation, irritation, desquamation and acne-form eruptions and in therapy of small skin injuries.

КОНТРОЛЬ ЗА КАЧЕСТВОМ ФОСФАБЕНЗИДА

А. В. Литвиненко, Р. И. Тарасова, К. В. Пинягин

Кафедра фармацевтической химии (зав.— доц. А. В. Литвиненко) Казанского медицинского университета, кафедра органической химии (зав.— проф. В. В. Москва) Казанского технологического университета

Фосфабензид (гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты) — оригинальное отечественное лекарственное средство, рекомендуемое для лечения нервно-психических и других заболеваний [1]. Синтез фосфабензида осуществлен на основе реакции этилового эфира дифенилфосфинилуксусной кислоты с гидразином гидратом [4].

В настоящей работе представлены результаты исследования свойств фосфабензида с помощью комплекса физических, физико-химических и химических методов, позволяющих оценить его доброкачественность как фармакопейного препарата.

Разработка методов анализа для определения качества фосфабензида с последующим исследованием его физико-химических свойств проводилась по образцам препарата опытного промышленного изготовления. Контроль за качеством осуществлялся в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. Подлинность фосфабензида устанавливали с помощью ИК- и УФ-спектроскопии.

ИК-спектр фосфабензида, снятый в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, содержит интенсивные полосы при 1184—1190 и 1684—1736 см^{-1} , обусловленные валентными колебаниями фосфиноксидной и карбонильной групп. Деформационные и валентные колебания остатка гидразина в молекуле фосфабензида характеризуются соответственно полосами средней интенсивности в области 3245—3420 см^{-1} .

УФ-спектр 0,01% водного или спиртового раствора фосфабензида в области от 240 до 300 нм имеет максимумы поглощения при 260 ± 1 нм, 265 ± 1 нм, 272 ± 1 нм и минимумы поглощения при 262 ± 1 нм и 269 ± 1 нм, плечо в области 253—255 нм. УФ-спектр характеризует наличие дифенилфосфиновой группы в молекуле фосфабензида [8].

Присутствие функциональных групп в фосфабензиде дополнительно подтверждали с помощью следующих качественных реакций: — около 0,02 г фосфабензида сплавляют в тигле с 0,1 г калция оксида до прекращения выделения паров. К полученному остатку добавляют 3 мл азотной разведенной кислоты и фильтруют, а к фильтрату приливают 1 мл 5% водного раствора аммония молибдата, в результате появляется интенсивное желтое окрашивание (фосфор);

— около 0,01 г фосфабензида в 2 мл воды вносят в пробирку и прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата — на стенках пробирки образуется серебряное зеркало (гидразин);

— к 0,01 г фосфабензида в 2 мл воды добавляют 4 капли свежеприготовленного 1% водного раствора пентаминаминоферроата натрия; через 1—2 минуты возникает вишневое окрашивание, переходящее в оранжевое от добавления 1—2 капель раствора натрия гидроксида (гидразид кислоты);

— к 0,01 г фосфабензида в 2 мл спирта добавляют 1—2 капли 3% раствора железа (III) хлорида; появившееся фиолетовое окрашивание исчезает при добавлении минеральной кислоты (фосфабензид).

Одним из побочных продуктов синтеза фосфабензида является тетрафенилэтилендифосфин диоксид, который очень мало растворим в воде. Содержание его в препарате около 0,05% обуславливает образование мутных растворов. Контроль за качеством фосфабензида по показателю «прозрачность растворов» основан на том, что 1% водные растворы препарата по мутности должны выдержать сравнение с эталоном 1 по ГФ XI издания [3].

В процессе получения и очистки фосфабензида конечный продукт может загрязняться микроколичествами железа, которое образует окрашенный комплекс с дигидразидом железа [2, 5]. Для оценки качества фосфабензида по показателю «цветность раствора» в качестве растворителя был выбран 95% этанол, в котором интенсивнее, чем в воде, проявляются оттенки окраски исследуемых образцов. Испытанию подвергнуты 2% спиртовые растворы фосфабензида. Установлено, что растворы указанной концентрации по интенсивности окраски не превышают эталон цветности № 7а ГФ XI издания.

Наличие хлоридов в фосфабензиде вызвано синтезом. В образцах препарата их содержится не более 0,05%.

Примесь железа в фосфабензиде находится в виде комплексного соединения — дигидразида железа [2, 5]. Свойство последнего разрушаться до

ионов железа в кислой среде при нагревании позволило разработать метод колориметрического определения примеси железа в фосфабензиде на основе реакции с сульфосалициловой кислотой, исключающую предварительную минерализацию препарата. В образцах фосфабензида оказалось не более 0,005% примеси.

В качестве посторонних примесей в соответствии со схемой синтеза фосфабензида в целевом продукте присутствуют тетрафенилэтилендифосфина диоксид и гидразина гидрохлорид. Для их селективного выявления в фосфабензиде нами разработан метод с использованием хроматографии в тонких слоях сорбента [3]. Сорбент — пластинки Силуфол УФ-254, подвижная фаза — хлороформ—ацетон—спирт этиловый абсолютированный (6:6:1) при хроматографировании в парах аммиака, растворитель фосфабензида — 95% этанол. Реагент для обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — реактив Драгендорфа, модифицированный по Мюнье, а для гидразина гидрохлорида — реактив Эрлиха. На хроматограммах фосфабензид проявляется обоими реактивами. Чувствительность обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — 0,5 мкг, величина R_f — около 0,58. В качестве свидетеля для обнаружения примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида рекомендуем использовать сам фосфабензид в количестве 10 мкг. Величина R_f фосфабензида — около 0,4. На хроматограммах интенсивность окраски пятнамаркера сравнима с таковой пятна от 1,5 мкг примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида, что соответствует

ее содержанию в фосфабензиде около 0,75%.

Для определения примеси гидразина в фосфабензиде рекомендуем использовать 0,1 мкг гидразина гидрохлорида (R_f около 0,65). Чувствительность обнаружения примеси — около 0,02 мкг, что соответствует ее содержанию в фосфабензиде около 0,1%.

На основании полученных данных рекомендован следующий показатель качества — не менее 98,5% $C_{14}H_{15}N_2O_2P$ в фосфабензиде в пересчете на сухое вещество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М., Ржевская Г. Ф. // Фармакол. и токсикол. — 1980. — № 4. — С. 334—338.
2. Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. // Решение актуальных задач фармации на современном этапе — М., 1994.
3. Пинягин К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И. Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. — М., 1991.
4. Разумов А. И., Тарасова Р. И. и др. // Журн. прикл. химии. — 1983. — Т. 56. — С. 342.
5. Тарасова Р. И., Воскресенская О. В. и др. // Журн. общей химии. — 1993. — Вып. 11. — С. 2547—2551.

Поступила 08.02.95.

QUALITY CONTROL OF PHOSPHABENZIDE

A. V. Litvinenko, R. I. Tarasova,
K. V. Pinyagin

Summary

The quality control of phosphabenzide (hydrazide of diphenylphosphinylacetic acid) as a pharmacopoeial preparation is estimated by the following indices: specification, solubility, melting temperature, transparency and chrominance of solutions, iron, foreign impurities, quantitative determination on the basis of the complex of physical, physicochemical and chemical methods.

ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ОСТРОЛОДОЧНИКА

С. М. Бахтина, Е. Е. Лесиовская, Е. И. Саканян,
Е. В. Коноплева, К. Э. Кабишев

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Л. В. Пастушенков), кафедра аптечной технологии лекарств (зав. — проф. Б. Л. Молдавер) Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института

Проблема обезболивания всегда занимала одно из центральных мест в медицине. Среди болеутоляющих средств наибольшее значение имеют наркотические анальгетики, но их применение таит в себе опасность лекар-

ственной зависимости и сопряжено с многочисленными осложнениями. Актуален поиск более эффективных и менее опасных обезболивающих препаратов. Наиболее перспективной следует считать разработку таких аналь-

гезирующих средств, которые обладают обезболивающим и противогипоксическим действиями, поскольку гипоксия существенно усугубляет течение многих патологических процессов [3, 4].

В тибетской медицине в качестве обезболивающих средств используются некоторые виды рода остролодочника, которые в нашей стране произрастают в Забайкалье [5]. Однако в научной медицине растения рода остролодочника до настоящего времени не применяются. Сведения о фармакологических свойствах некоторых видов данного рода носят частный характер. В настоящей работе на различных моделях ноцицептивного воздействия изучено влияние водных и водно-спиртовых извлечений 8 видов остролодочника, а также индивидуальных соединений, выделенных из надземных частей остролодочников остролистного и лесного.

Для сравнительного фармакологического изучения были использованы водные вытяжки из надземных и подземных частей остролодочников шишковидного, лесного, остролистного; из надземных частей остролодочников длинноносого, железистого, тысячелистного, наклоненного; из корней шерстистого. Исследовали вытяжки из надземных частей остролодочников наклоненного и тысячелистного (экстракт — этанол 40%, 70% и 96% концентрации). Изучали также полиэкстракты из надземных частей остролодочников наклоненного, тысячелистного, полученные путем перколяции (экстракт — этанол различных концентраций) с последующей деалкоголизацией и сушкой полученных водно-спиртовых вытяжек. Из надземных частей остролодочников остролистного и лесного выделены и исследованы флавоновые агликоны (рамнетин, изорамнетин, кемпферол), алкалоид наиболее вероятной структуры 2-фенил-изоиндол-1,3-дион, содержащийся исключительно в растениях рода остролодочника, а также олеоноловая кислота, бета-ситостерин, холестерол, тритерпеновый генин.

Опыты выполнены на 1500 белых крысах обоего пола (питомник «Рапполово») массой от 160 до 210 г. Анальгетическое действие препаратов оценивали в тестах отдергивания хвоста (tail flick) и вокализации [6]. Острую гипобарическую гипоксию моделировали в барокамере. Подъем осуществляли до «высоты» 12000 м [2]. Для определения эйфоризирующего потенциала сравнивали вторично подкрепляющие эффекты с таковыми у морфина. Использовали метод условного предпочтения места [1]. Препаратами сравнения служил морфин гидрохлорид в дозе 5 мг/кг и антигипоксант гутимин в дозе 50 мг/кг. Все исследуемые вещества вводили в диапазоне доз 1/50—1/10 ЛД₅₀ внутривенно за 30 минут до начала опыта. Предварительно определяли ЛД₅₀.

Основные результаты исследования приведены в таблице.

Антигипоксическое и анальгетическое действия водных, водно-спиртовых вытяжек и выделенных из растений рода остролодочника веществ

Препараты	Доза, г/кг	Антигипоксический эффект, усл. ед.	Анальгетический эффект	
			в тесте отдергивания хвоста, усл. ед.	в тесте вокализации, усл. ед.
Контроль	—	—	—	—
Гутамин	0,05	1,0	—	—
Морфина гидрохлорид	0,005	—	1,00	1,00
Водные извлечения				
О. наклоненный, трава	0,65	—	0,48	0,75
О. железистый, трава	0,2	—	0,16	—
О. шерстистый, корни	0,2	—	0,48	0,65
О. длинноносый, трава	0,45	—	0,57	0,37
О. тысячелистный, трава	0,88	—	0,78	0,86
О. остролистный, трава	0,3	0,5	—	—
О. остролистный, корни	0,25	1,5	—	0,37
О. шишковидный, трава	0,5	0,5	0,97	0,24
О. шишковидный, корни	0,5	—	0,2	—
О. лесной, трава	0,17	0,5	0,36	0,23
О. лесной, корни	0,17	0,5	—	—
Водно-спиртовые извлечения				
О. наклоненный, экстрагент 40° этанол	0,13	1,0	0,34	0,37
О. наклоненный, экстрагент 70° этанол	0,24	2,5	1,01	—
О. наклоненный, экстрагент 96° этанол	0,17	2,0	0,8	—
О. наклоненный, полиэкстракт	0,15	1,0	0,52	0,3
О. тысячелистный экстрагент 40° спирт	0,13	1,0	0,2	—
О. тысячелистный, экстрагент 70° спирт	0,16	2,0	0,2	—
О. тысячелистный экстрагент 96° спирт	0,2	2,5	1,09	—
О. тысячелистный, полиэкстракт	0,2	1,0	0,98	—
О. шишковидный, полиэкстракт	0,2	2,5	0,73	0,41
О. лесной, полиэкстракт	0,33	2,5	0,95	10,3
О. остролистный, полиэкстракт	0,38	1,5	0,54	0,16
Вещества, выделенные из надземных частей о. остролистного и лесного				
Алкалоид	0,005	2,0	0,44	0,39
Олеоноловая кислота	0,005	2,0	—	0,13
Сумма агликонов	0,02	2,0	—	—
Рамнетин	0,005	1,0	—	—
Изорамнетин	0,005	1,0	—	—
Кемпферол	0,005	1,5	—	—
Бета-ситостерин	0,005	2,0	1,18	—
Холестерол	0,1	—	0,81	0,18
Тритерпеновый генин	0,001	—	0,39	—

Примечание. (—) — отсутствие эффекта; анальгетическая активность морфина гидрохлорида и антигипоксическая активность гутимины приняты за единицу.

Антигипоксическое действие водных извлечений выражено незначительно.

Исключение составляет отвар корней о. остролистного, антигипоксическая активность которого на 20% превышает активность препарата сравнения. Антигипоксическая активность водно-спиртовых извлечений выше, чем у водных. Эффект вытяжек, полученных путем перколяции (экстракт 40% этанол) сравним с действием гутимины. Наибольший антигипоксический эффект выявлен при введении экстрактов, полученных при использовании этанола высоких концентраций. Все изучаемые полиэкстракты по антигипоксической активности превосходят гутимин. Наиболее значительно эффект выражен у полиэкстрактов о. лесного и шишковидного. Антигипоксическое действие обусловлено комплексом фенольных соединений, к которым относятся фенольные кислоты, флавоноидные соединения, а также алкалоидом и бета-ситостерином.

Значительно удлиняют латентный период отдергивания хвоста отвар о. шерстистого, настои о. длинноного, о. лесного, шишковидного, однако активность указанных выше извлечений не превышает активности препарата сравнения. При уменьшении дозы анальгетическая активность значительно снижается или утрачивается. Наибольшая обезболивающая активность в этом тесте выявлена при исследовании водно-спиртовых извлечений при экстракции этанолом высоких концентраций, причем эффект сопоставим с действием морфина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг. В тесте вокализации обезболивающее действие значительно меньше, чем у морфина гидрохлорида, и определяется при исследовании водно-спиртовых извлечений при экстракции этанолом низких концентраций и полиэкстрактов.

Таким образом, полиэкстракты исследуемых видов остролодочника сочетают выраженный антигипоксический эффект и анальгезирующее действие, проявляющиеся в обоих тестах. Обезболивающий эффект связан с наличием алкалоидов, бета-ситостерина, холестерина, тритерпенового генина.

При введении полиэкстрактов о. остролистного и лесного не наблюдалось достоверного изменения времени пребывания в заранее непредпочитаемой камере в отличие от крыс, получивших морфин. Следовательно, полиэкстракты о. остролистного и лесного не обладают положительно подкрепляющим действием.

ВЫВОДЫ

1. Водные и водно-спиртовые извлечения остролодочника малотоксичны, обладают антигипоксическим и обезболивающим действиями.
2. Полиэкстракты остролодочника являются препаратами, сочетающими активное антигипоксическое и анальгезирующее действие.
3. Антигипоксическое действие остролодочника связано в основном с комплексом фенольных соединений (фенольные кислоты, флавоновые агликаны и их гликозиды), алкалоидом, бета-ситостерином, обезболивающее — с действием алкалоида, бета-ситостерина, холестерина, тритерпенового генина.
4. Для широкого фармакологического изучения в качестве антигипоксантов с анальгезирующей активностью могут быть рекомендованы полиэкстракты остролодочника лесного, остролистного, шишковидного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звартау Э. Э., Коваленко В. С. Нейропсихофармакология болеутоляющих средств. — Л., 1986.
2. Пастушенков Л. Б. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — М., 1989.
3. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Растения — антигипоксанты (Фитотерапия) — СПб, 1991.
4. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Часть 1. — СПб, 1994.
5. Сакаян Е. И. Фармакогностическое исследование некоторых растений рода остролодочник *Oxytropis* (Pall), применяемых в тибетской медицине: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Л., 1988.
6. Хван А. А. // Фармакол. и токсикол. — 1987. — № 2. — С. 26—30.

Поступила 22.02.95.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГЕМОРРОИДАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СБОРЫ

Е. И. Саканян, Е. Е. Лесиовская, Н. В. Сыровежко

*Кафедра аптечной технологии лекарств (зав.— проф. Б. Л. Молдавер), кафедра фармакологии (зав.— проф. Л. В. Пастушенков), кафедра фармакогнозии (зав.— проф. Г. П. Яковлев)
Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института*

Целью данной работы являлись изучение номенклатуры существующих слабительных и противогеморроидальных сборов, фармакологическая оценка сырья, входящего в состав сборов, разработка наиболее рациональных по составу слабительных и противогеморроидальных сборов, оптимизация технологии и анализа водных извлечений из них, их фармакологическая оценка.

Разностороннему фармакологическому изучению подлежали 3 противогеморроидальных сбора и 21 слабительный сбор как официальные, так и неофициальные, но часто упоминающиеся в литературных источниках. Как правило, в состав этих сборов входят одни и те же виды лекарственного сырья — преимущественно растения, содержащие в качестве основной группы биологически активных веществ антрагликозиды либо эфирные масла. У всех 36 растений, входящих в состав сборов, были изучены их наиболее важные фармакологические эффекты: сокогонные, вяжущие, антисептические, спазмолитические, седативные, противовоспалительные, болеутоляющие, антигипоксические и иммунокорригирующие, при этом фиксировали не только наличие эффекта, но и степень активности. На основании полученных экспериментальных данных, сведений о химическом составе растений и показаний к применению были составлены прописи 15 противогеморроидальных и 10 слабительных сборов. Объектами дальнейших углубленных фитохимических и фармакологических исследований были выбраны следующие сборы: противогеморроидальный № 1 (травы тысячелистника — 2 г, листьев сенны — 1 г, корней солодки очищенной — 1 г, плодов укропа пахучего — 1 г, травы горца почечуйного — 2 г), слабительный № 1 (коры крушины — 2 г, корневищ аира — 1 г, корневищ с корнями валерианы — 1 г, листьев мяты — 0,5 г).

Для сравнения были взяты официальные сборы: противогеморроидаль-

ный № 2 (листья сенны — 1 г, травы тысячелистника — 1 г, коры крушины — 1 г, плодов кориандра — 1 г, корней солодки очищенной — 1 г), слабительный № 2 (коры крушины — 3 г, листья крапивы — 2 г, травы тысячелистника — 1 г).

Водные вытяжки из исследуемых сборов были приготовлены в режимах настоя и отвара с охлаждением в течение 10 минут, с полным охлаждением и без охлаждения с помощью инфузионного аппарата (АИ-3) согласно требованиям ГФ XI, а также путем настаивания в микроволновой печи и в термосе. Были изучены следующие режимы настаивания в микроволновой печи: предварительное настаивание сбора при комнатной температуре на очищенной воде комнатной температуры в течение 15 минут с последующим настаиванием в микроволновой печи в течение 30 минут при 50% мощности печи, и в течение 25 и 30 минут при 70% мощности печи. Время настаивания сбора, залитого кипящей водой в термосе, составляло 3 часа. Во всех случаях в качестве экстрагента использовали очищенную воду.

Эффективность приготовления вытяжек определяли по содержанию антрагликозидов и эфирных масел в вытяжках, а также по фармакологической активности.

Количественное определение эфирных масел в исходном сырье и вытяжке проводили по методу № 1 ГФ XI. Установлено, что их содержание в лекарственном растительном сырье соответствует требованиям фармакопейных статей ГФ XI.

Для количественного определения антраценпроизводных в водных вытяжках был разработан титриметрический метод. Метод, предлагаемый ГФ XI, рассчитан на количественное выявление антраценпроизводных лишь в исходном сырье в виде агликонов и не позволяет определять содержание антрагликозидов, перешедших в водную вытяжку. В основу предложенного нами метода была положена цериметрия с использованием 0,1 М раствора сульфата церия (ТУ); точку эквивалентности находили потенциометрически. Параллельно проводили контрольный опыт.

Фармакологическую активность вытяжек оценивали в опытах на 250 белых нелинейных мышах и 100 крысах самцах (масса тела — 18–25 и 150–210 г соответственно). Слабительное действие сборов оценивали по числу дефекаций [3], противовоспалительное — на модели адреналинового отека легких по легочному коэффициенту [2], антигипоксическое — на модели острой гипоксической гипоксии по продолжительности жизни [1]. Водные вытяжки из сборов были приготовлены в режиме отвара, соотношения сырья и экстрагента — 1 : 50. Вытяжки вводили внутрь за

Таблица 1

Результаты оценки слабительного, антигипоксического и противовоспалительного действий водных вытяжек из исследуемых сборов

Водная вытяжка	Число дефекаций	Продолжительность жизни	Легочный коэффициент
Контроль	$2,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,2$
Из сбора № 1	$7,7 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,7$	$10,7 \pm 0,2$
Из официального сбора	$3,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$13,3 \pm 0,2$
Из сбора № 2	$8,0 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,2$
Из официального противогеморройдального сбора	$6,2 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,5$	$12,6 \pm 0,3$

Таблица 2

Выход антраценпроизводных в вытяжку в зависимости от режима настаивания

Выход, %	Отвар	Настаивание в термосе	Настаивание в микроволновой печи	Кипячение
----------	-------	-----------------------	----------------------------------	-----------

Абсолютный	$2,77 \pm 0,04$	$2,96 \pm 0,03$	$2,59 \pm 0,02$	$3,91 \pm 0,01$
Относительный	$33,0 \pm 0,44$	$35,24 \pm 0,36$	$30,83 \pm 0,23$	$46,55 \pm 0,12$

2 часа до исследования в дозах 0,2 мл/100 г крысам и 0,02/10 г мышам. Результаты представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сборы предлагаемого нами состава по степени слабительного, антигипоксического и противовоспалительного действия значительно превосходят официальные сборы.

Изучение вопросов рациональной технологии водных вытяжек из этих сборов показало, что наибольший выход антраценпроизводных в вытяжку достигается при использовании термоса. Результаты представлены в табл. 2.

Далее следует режим приготовления вытяжек в микроволновой печи (35 мин настаивания при 70% мощности) и режим отвара на кипящей водяной бане (30 мин на кипящей бане и 10 мин при комнатной температуре). Кипячение водной вытяжки в течение 20 минут на огне дает максимальный выход, однако фармакологические исследования показали полное отсутствие у этих вытяжек слабительного эффекта и наличие сильного раздражающего действия на брюшину при введении животным, что связано с разрушением антрагликозидов. Из сборов с листьями сенны наиболее рационально готовить настои (согласно ГФ XI) с последующим полным охлаждением при комнатной температуре.

Исследованные сборы содержат эфирномасличное лекарственное растительное сырье, поэтому была изучена и динамика накопления эфирных масел в вытяжках в зависимости от режима и времени настаивания. С помощью программного обеспечения ЭВМ был рассчитан экспериментальный режим приготовления водных вытяжек из сборов, содержащих одновременно антрагликозиды и эфирные масла, требующих совершенно различных режимных приготовлений — 20-минутного настаивания на кипящей водяной бане и 15-минутного — при комнатной температуре. Фармакологическая оценка вытяжек подтвердила правильность выбранных препаратов. Проведена фармакологическая оценка 36 видов лекарственного сырья по основным фармакологическим эффектам, и разработана рецептура 10 слабительных и 15 противогеморройдальных сборов с учетом показаний и противопоказаний для применения лекарственного растительного сырья, входящего в их состав.

Для приготовления водных извлечений предложены режимы настаивания в термосе или микроволновой печи, а также отвара в инфузионном аппарате. Режим кипячения не применим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств — М., 1990.
2. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. — Фармакол. комитет МЗ СССР. — М., 1986. — Ч. 6. — С. 51—68.
3. Leng-Peschlow Elke/Pharmacology. — 1989. — Vol. 38. — P. 310—318.

Поступила 16.01.95.

LAXATIVE AND HEMORRHOIDAL SPECIES

E. I. Sakanyan, E. E. Lesnovskaya

Summary

The method of cerimetric determination of the content of anthraglycosoids in aqueous extracts is developed. The regime of the preparation of aqueous extracts and species involving ethreal oils and anthracene derivatives is determined experimentally using computer programs.

АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ ТАТАРСТАНА

Л. А. Ашаева, Н. А. Алханова

Кафедра фармакогнозии (зав.— доц. М. Г. Асадуллин).

ЦНИЛ (зав.— докт. мед. наук Н. А. Андрушко) Казанского медицинского университета

В комплексной терапии и профилактике сахарного диабета в качестве вспомогательных средств немаловажное значение имеют лекарственные растения. В растениях содержатся биологически активные вещества из группы флавоноидов, сапонинов и алкалоидов, которые оказывают инсулиноподобное действие на организм животных и человека [1]. В народной медицине разных стран для лечения сахарного диабета традиционно используется свыше ста видов растений. Данные о них частично обобщены в работах С. М. Кита [3] и Л. В. Николайчука [4]. Авторы настоятельно пропагандируют необходимость более полного научного исследования свойств этих растений и включения их в диету больных сахарным диабетом.

Популярными и хорошо изученными являются побеги черники, окоплодник фасоли, трава галеги лекарственной, корневище элеутерококка колючего, клубеньки стахиса и др. Однако к применению официально разрешено лишь одно средство — сбор *арфазетин*, выпускаемый в ограниченном количестве. Главной причиной слабого внедрения антидиабетических растений в практическую медицину является недостаточность сырьевой базы. Решить эту проблему можно за счет расширения номенклатуры растений, у которых гипогликемизирующая активность научно обоснована и имеются запасы сырья.

Наш поиск ориентирован в основном на виды, разрешенные к применению в научной медицине, и в меньшей мере на малоизученные виды, используемые для лечения сахарного диабета в народной медицине. В настоящей работе приводятся результаты оценки антигипергликемической активности суммарных водных извлечений из сухого сырья растений, дикорастущих или культивируемых на территории Татарстана. Изучены побеги черники (*Vaccinium myrtillus* L.),

цветки, заготовленные в фазе бутонизации, и листья лицы сердцелистной (*Tilia cordata* Mill.), трава и листья полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), трава полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.), трава горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), трава люцерны посевной (*Medicago sativa* L.), листья амаранта багряного (*Amaranthus cruentus* L.), трава фасоли посевной (*Phaseolus vulgaris* L.), корни лопуха (*Arctium lappa* L.), клубни топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* L.). Побеги *Vaccinium myrtillus* L., наиболее часто используемые для лечения сахарного диабета в народной медицине и входящие в состав сбора *арфазетин*, взяты нами в качестве образца сравнения. По имеющимся литературным данным, подробное исследование антидиабетических свойств выбранных нами растительных средств не проводилось. Экспериментально подтверждена сахароснижающая активность вытяжки из свежих корней *Arctium lappa* L., травы *Artemisia absinthium* L., настоек из травы *Artemisia vulgaris* L. и *Polygonum aviculare* L. [3].

Из надземных частей растений получали настои в соотношении 1:20, а из корней отвары — 1:10. Влияние изучаемых средств оценивали на модели аллоксанового диабета у беспородных белых крыс массой от 160 до 180 г. Аллоксан вводили однократно внутримышечно в дозах от 140 до 160 мг/кг массы, вызывающих диабет средней тяжести с гипергликемией через сутки в пределах 18—24 ммоль/л (исходный уровень). Водные извлечения из сырья вводили ежедневно в желудок после инъекции аллоксана по 2 мл/100 г массы в течение 7—15 дней. Животные контрольной группы получали воду. Кровь для анализа брали из хвостовой вены; концентрацию глюкозы в сыворотке определяли ортотолуидиновым методом. При ана-

Влияние водных извлечений из растительного сырья на гипергликемию крыс

Названия растений	Продол- житель- ность лечения, сут	Концентрация глюкозы, ммоль/л				Опыт конт- роль %
		контроль (вода)		лекарственное растительное сырье		
		исходный уровень	в конце экспери- мента	исходный уровень	после лечения	
1	2	3	4	5	6	7
Трава <i>Artemisia absinthium</i> L.	10	20,05±4,01	$\frac{17,71 \pm 2,00}{88,5}$	20,93±3,86	$\frac{8,58 \pm 0,57}{41,0}$	46,3
Трава <i>Medicago sativa</i> L.	10	25,37±3,89	$\frac{22,84 \pm 0,96}{90,0}$	24,44±3,00	$\frac{11,44 \pm 0,78}{46,8}$	51,7
Бутоны <i>Tilia cordata</i> Mill.	10	23,16±0,92	$\frac{17,05 \pm 1,08}{73,4}$	22,55±0,98	$\frac{10,11 \pm 1,30}{44,9}$	61,2
Побеги <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	10	21,50±1,80	$\frac{18,10 \pm 1,21}{84,2}$	22,36±2,60	$\frac{10,35 \pm 0,89}{46,3}$	55,0
Корень <i>Arctium lappa</i> L.	10	24,87±4,61	19,83±2,10	24,22±3,96	13,31±0,84*	68,9
Клубни <i>Helianthus tuberosus</i> L.	8	17,05±3,18	$\frac{15,78 \pm 0,94}{92,5}$	16,58±2,71	$\frac{13,35 \pm 1,05}{80,5}$	87,0
Трава <i>Polygonus aviculare</i> L.	15	22,18±3,63	$\frac{18,36 \pm 2,19}{82,6}$	22,90±4,03	$\frac{17,28 \pm 1,97}{75,5}$	91,7
Корень <i>Taraxacum officinale</i> Wigg.	10	19,68±2,45	$\frac{17,60 \pm 1,83}{89,4}$	20,09±1,97	$\frac{16,54 \pm 0,93}{82,4}$	92,1
Листья <i>Amaranthus cruentus</i> L.	10	15,47±2,84	$\frac{12,55 \pm 0,93}{81,2}$	14,78±3,16	$\frac{12,90 \pm 1,60}{87,2}$	107,4
Трава <i>Artemisia vulgare</i> L.	7	18,65±4,07	$\frac{17,12 \pm 1,95}{91,7}$	18,00±3,92	$\frac{17,80 \pm 0,92}{98,9}$	108,6
Листья <i>Tilia cordata</i> Mill.	10	16,44±2,85	$\frac{14,67 \pm 1,08}{89,6}$	17,05±3,08	$\frac{19,84 \pm 1,15^*}{116,1}$	129,6
Трава <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	7	18,52±4,10	$\frac{16,71 \pm 1,07}{90,2}$	18,09±3,68	$\frac{23,41 \pm 2,05^*}{129,4}$	143,5

Примечание. * различия, статистически достоверные по отношению к контролю ($P < 0,05$); в числителе — содержание глюкозы в крови крыс (ммоль/л), в знаменателе — в % от исходного уровня.

лизе полученных результатов, учитывая большой разброс в чувствительности крыс к аллоксану, в контрольных и подопытных группах мы делали выборку животных с близкими исходными уровнями гипергликемии. Статистическую обработку данных производили в пределах этой выборки.

В конце опыта животных декапитировали, определяли массу печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, селезенки, тимуса. Проводили гистологический анализ органов и определяли содержание гликогена и активность окислительно-восстановительных ферментов в печени.

Полученные результаты представ-

лены в таблице в порядке убывающей активности. Они свидетельствуют о неоднозначном влиянии изученных растительных средств на течение аллоксанового диабета у крыс. Выраженное антигипергликемическое действие проявляли настои бутонов *Tilia cordata* Mill., травы *Medicago sativa* L., травы и листья *Artemisia absinthium* L., отвары корней *Arctium lappa* L. По активности они не уступали победам *Vaccinium myrtillus* L. Водные извлечения из остальных видов сырья в качестве гипогликемизирующих средств в условиях наших экспериментов оказались неэффективными.

Установлено, что на сахароснижаю-

жую активность растительных средств влияют условия заготовки сырья и технология их приготовления. Так, например, бутоны *Tilia cordata* Mill., оказывали большее лечебное действие, чем распустившиеся цветки [2]. Настой из травы *Medicago sativa* L. не уменьшали концентрацию глюкозы в сыворотке крови животных при заготовке ее на полях с повышенным содержанием нитратов. Сырые клубни *Helianthus tuberosus* L. оказывают положительное действие на состояние больных сахарным диабетом, но мы не получили достоверного снижения гипергликемии у животных, используя их в сухом виде. Разные части одного и того же растения могут оказывать разнонаправленное действие на течение сахарного диабета. Так, цветки *Tilia cordata* Mill. снижали уровень гипергликемии, а его листья повышали. Возрастание концентрации глюкозы в сыворотке крови мы наблюдали при изучении действия травы *Phaseolus vulgaris* L., состоящей из листьев и стеблей, в то время как околоплодник этого растения — один из лучших растительных гипогликемизирующих средств. Важным условием эффективности фитотерапии сахарного диабета является также разработка технологии получения лечебного средства из растительного сырья. Противоречивость результатов экспериментальной оценки сахароснижающей активности травы *Artemisia vulgaris* L. и *Polygonum aviculare* L., полученных нами и другими авторами [3], возможно, связана с использованием различных экстрагентов действующих веществ.

Морфологические исследования органов животных показали, что изученные растительные средства, снижающие аллоксановую гипергликемию, одновременно предотвращают структурные и дистрофические изменения в печени и почках и оказывают нормализующее влияние на их массу. В гепатоцитах гистохимическими и биохимическими методами были установлены повышенные по сравнению с контролем содержание гликогена и активность окислительно-восстановитель-

ных ферментов, особенно при введении водных извлечений из цветков *Tilia cordata* Mill., травы *Artemisia absinthium* L. и корней *Arctium lappa* L. Растительные средства препятствуют также развитию инволюции тимико-лимфатической системы у крыс с аллоксановым диабетом, о чем свидетельствовали морфологические показатели и более высокая, чем у нелеченных животных, масса тимуса и селезенки.

Влияние на эндокринную часть поджелудочной железы в наибольшей степени оказывал настой травы *Medicago sativa* L. Он способствовал новообразованию островков Лангерганса и увеличению их массы, но при этом последняя не достигала значений, характерных для интактных животных.

На основании результатов морфологических исследований можно предположить, что антидиабетическая активность изученных средств реализуется как через влияние на эндокринную функцию поджелудочной железы, так и за счет протективного действия на печень, почки и тимико-лимфатическую систему.

Сахаропонижающие свойства цветков *Tilia cordata* Mill., *Artemisia absinthium* L., *Medicago sativa* L., *Arctium lappa* L. были подтверждены наблюдениями за больными сахарным диабетом, леченными водными извлечениями из них на базе эндокринологического отделения Казанской дорожной отделенческой больницы. Для дальнейшего успешного их применения в клинике необходимо разработать условия рациональной заготовки сырья и технологии получения лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзиков М. К., Курманов А. Г. Фармакология растительных веществ.— Ташкент, 1976.
2. Ашаева Л. А., Григорян Б. Р., Гриценко Е. Н., Гарусов А. В. // Растительные ресурсы.— 1991.— Вып. 4.
3. Кит С. М., Брудневская Л. М., Кит В. С. // Растительные ресурсы.— 1986.— Вып. 3.
4. Николайчук Л. В. Сахаропонижающие растения.— Минск, 1988.

Поступила 22.05.95.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ И АНТИВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОПОЛИСА

А. И. Тихонов, Е. И. Бодня, Т. Г. Ярных, Л. А. Панченко,
С. А. Скрипник, М. Б. Моисеев, В. Я. Яковенко

Кафедра аптечной технологии лекарств (зав.— проф. А. И. Тихонов)
Украинской фармацевтической академии, г. Харьков

Создание лекарственных препаратов для лечения вирусных, инфекционных, паразитарных заболеваний органов пищеварения является актуальной проблемой фармации. Среди встречающихся на Украине биогельминтозов одним из наиболее опасных является описторхоз, вызываемый кошачьей двуусткой, которая паразитирует в органах гепатобилиарной и панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) человека (окончательный хозяин) при употреблении сырой, малосольной или термически плохо обработанной рыбы семейства карповых (дополнительный хозяин), инвазированной метацеркариями описторхисов.

При описторхозе происходят деструктивно-воспалительные изменения с нарушением белковообразовательной, ферментативной, дезинтоксикационной и других функций печени. При этом сравнительно частые изменения функционального состояния печени не всегда клинически выражены. Антигельминтная терапия в большей или меньшей степени (в зависимости от препарата) вследствие интоксикационного воздействия является дополнительным отрицательным фактором.

В комплекс лечения описторхозных гепатитов должны обязательно входить препараты, способствующие стабилизации клеточных мембран, сохранности клеточных органелл гепатоцитов, восстановлению функционального состояния печени и повышению ее устойчивости к действию токсических агентов, то есть обладающие гепатозащитным действием. К числу таких препаратов относится прополис, который ранее при описторхозе не применялся.

Прополин — таблетки с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, который представляет собой очищенный комплекс биологически активных фенольных соединений прополиса.

Испытания прополина на животных показали, что он оказывает гепатозащитное действие, наиболее отчетливо проявляющееся при

хронических токсических поражениях печени, а также обладает способностью предотвращать гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов и антибиотиков. На фоне экспериментального поражения печени гепатотоксинами — тетрахлорметаном и D-галактозамином действие прополина проявляется через сутки после его введения. При моделировании хронического гепатита в условиях развившейся патологии через 2 недели после начала применения прополина происходит восстановление многих показателей функционального состояния печени, в первую очередь, желчеобразовательной функции, а также уменьшение интенсивности липопероксидации. Влияние на перекисное окисление можно считать основным в механизме действия прополина, поскольку фенольные соединения являются классическими ловушками свободных радикалов.

Терапевтическая активность прополина более выражена при хроническом поражении печени и интоксикации. Это послужило основанием рекомендовать его как эффективное гепатозащитное средство, значительно превосходящее отечественный гепатозащитный препарат силибор по специфической активности в условиях хронического поражения печени, а также для уменьшения и предотвращения гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

Полученные экспериментальные данные и результаты клинических наблюдений позволили применять прополилин в качестве гепатозащитного средства при лечении хронического описторхоза, а также с целью профилактики лечения медикаментозных поражений печени при антигельминтной терапии.

Прополин прошел испытания в клиниках Москвы, Киева, Харькова с положительными результатами, что позволило Фармакологическому и Фармакопейному комитетам МЗ России и Украины разрешить его медицинское применение и промышленный выпуск в качестве гепатопротектора, радиопротектора и лекарственного средства для применения в гастроэнтерологии. Препарат выпускается с 1993 г. на Украине СНПМП «Апитек» (Харьков).

У большинства больных, леченных прополином, уже к концу пребывания в стационаре отмечалась положительная динамика субъективных и объективных клинических симптомов, а также лабораторно-инструментальных показателей, свидетельствующих об ускорении или даже нормализации внутрипеченочного кровотока и вос-

становлении или улучшении функционального состояния органов ГПДЗ, а не только печени. Все больные переносили прополис хорошо: не отмечалось ни температурных, ни токсических, ни аллергических реакций.

Эффективность применения прополиса была выше при меньшей длительности заболевания и менее выраженных нарушениях функций органов ГПДЗ. Проведение антигельминтной терапии на фоне приема прополиса снижало или полностью исключало побочные реакции организма на антигельминтные препараты.

Сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей при использовании прополиса и силибора методом альтернативных признаков позволил констатировать, что эффективность первого препарата при хроническом описторхозе выше, чем второго, примерно в 2,5 раза.

Коронавирусная инфекция у детей может быть причиной не только легких форм острых респираторных заболеваний, осложняющихся пневмонией, но и бактериальной диарей, гастроэнтеритов, энтероколитов. Ввиду отсутствия специфических лекарственных средств, применяющихся для лечения коронавирусных инфекций перспективным лекарственным средством для лечения данной патологии является фенольный гидрофильный препарат прополиса (водорастворимая субстанция прополиса). Это — порошок желтого цвета, со специфическим запахом, используемый в медицине в качестве противовоспалительного, антимикробного, ре-

паративного средства [1, 2]. Нами установлена противовирусная активность фенольного гидрофильного препарата прополиса в отношении коронавируса. Препарат снижал в 4—8 раз титр гемагглютининов коронавируса, что свидетельствует о целесообразности использования его для лечения коронавирусных инфекций. С этой целью на основе данной субстанции нами разработаны составы и технология таблеток, гранул, раствора для инъекций, суппозиториев под условным названием «прополтин». В настоящее время проведены всесторонние доклинические исследования предложенных лекарственных форм, необходимые для представления в Фармакологический комитет МЗ Украины, с целью получения разрешения на проведение клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихонов А. И., Будникова Т. Н. и др. // Апитерация и пчеловод.—1991.— Вып. 2.— С. 83—88.
2. Тришкова Л. А., Корбут О. В. и др. // Апитерация и пчеловод.—1991.— Вып. 2.— С. 104—110.

Поступила 27.03.95.

HEPATOPROTECTIVE AND ANTIVIRAL ACTION OF PROPOLIS PREPARATIONS

A. I. Tikhonov, E. I. Bodnya, T. G. Yarnykh, L. A. Panchenko, S. A. Skripnik, M. B. Moiseev, V. Ya. Yakovenko

Summary

Propolin in combined treatment of opisthorchiasis decreases the toxic effects of antihelminth preparations. The antiviral activity of phenol hydrophilic preparation of propolis (tablets, granules, suppositories) with respect to coronavirus is found.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.214

ИТОГИ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ ДИМЕФОСФОНА КАК ВАЗОАКТИВНОГО СРЕДСТВА, НОРМАЛИЗУЮЩЕГО ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И. А. Студенцова, В. И. Данилов, Р. Х. Хафизьянова,
Р. С. Гараев, И. С. Мокринская, А. О. Визель, А. А. Муслинкин

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета,
Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
(директор — акад. АНТ А. И. Коновалов) Казанского НЦ РАН

Способность димефосфона улучшать функции нервной системы в условиях моделирования различных патологических процессов [1—7] и регулиро-

вать мозговое кровообращение [5] послужила основанием для его клинических испытаний по новым показаниям в качестве вазоактивного

Результаты клинических испытаний димефосфона

Нозологические формы	Число больных	Схема применения димефосфона	Клиническая эффективность	Рекомендуемые показания к применению
1	2	3	4	5

Нарушения мозгового кровообращения при черепно-мозговой и нейрохирургической операционной травме

НИИ нейрохирургии им. Н. П. Бурденко, Москва

Нейрохирургическая операционная травма: ранний период после удаления опухоли гипоталамо-гипофизарной и понто-бульбарной локализации	67	Внутривенно 40—60 мг/кг в сутки, 1—14-й дни после операции	Регресс общемозговой и очаговой симптоматики, тенденция к нормализации ЭЭГ, уменьшение глубины нарушения сознания и сердечной недостаточности центрального генеза. Стресспротекторное действие. Усиление ноотропного и вазоактивного эффектов ноотропила и сермiona	Для комплексной терапии послеоперационных и посттравматических церебральных дисгемических нарушений, для нормализации функциональной активности неокортикальных структур мозга, сегментарных и надсегментарных структур вегетативной нервной системы
---	----	--	---	--

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Нейрохирургическая операционная травма	26	Внутривенно струйно 10 мл 10% раствора 3 раза в день в течение 10—14 дней	Купируется головная боль, регрессирует неврологический дефицит, нормализуются показатели цереброваскулярной реактивности	Нарушения мозгового кровообращения при нейрохирургической операционной и черепно-мозговой травме
--	----	---	--	--

Неврологическое отделение РКБ, Казань

Нейрохирургическая операционная травма, послеоперационный период	20	Внутривенно струйно 1,0 субстанции в 20 мл физиологического раствора 3 раза в день	Ускорение регресса общемозгового синдрома и очаговой (стволовой и полушарной) симптоматики. Уменьшение или купирование головной боли. Нормализация реакций магистральных артерий на ингаляцию карбогена, улучшение венозного оттока	Сотрясение и ушибы головного мозга, травматическая энцефалопатия в раннем послеоперационном периоде
--	----	--	---	---

Нарушения мозгового и спинального кровообращения ишемического характера

НИИ неврологии РАМН, Москва

Дисциркуляторная энцефалопатия с недостаточностью кровообращения в вертебробазилярном бассейне и бассейне внутренних сонных артерий	26	Внутривенно 1—3 мл субстанции в 10 мл физраствора один раз в сутки в течение 7—10 дней.	У 60% больных уменьшение вертебробазилярных нарушений и головной боли	Дисциркуляторная энцефалопатия с вертебробазилярной недостаточностью
---	----	---	---	--

Центральный военно-клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка, Москва

Острые нарушения мозгового кровообращения	9	1,0—2,0 субстанции в 400 мл физиологического раствора ежедневно в течение 20—25 дней	Уменьшение или исчезновение головной боли, регресс общемозговой симптоматики	Острый период ишемического инсульта (для повышения устойчивости тканей к гипоксии и как противоотечное средство)
---	---	--	--	--

Атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия	16		Уменьшение или исчезновение головной боли, головокружения, улучшение памяти, купирование острого вертебробазилярного синдрома, регресс общемозговой симптоматики	Синдром вазомоторной цефалгии, церебральная астенция
--	----	--	--	--

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург

Мешотчатая аневризма сосудов головного мозга.	Внутривенно 60—80 мг/кг в 10 сутки в послеоперационном периоде и остром периоде САК (субарахноидального кровоизлияния)	Уменьшение головной боли, диплопии. Положительная динамика ЭЭГ в дельта-диапазоне. Гипотония. Изменение ЭЭГ в дельта-диапазоне, улучшение в диапазоне альфа- и бета-волн. У одного больного нарастание «заостренных форм» эпилептических приступов	В комплексной терапии в отдаленном послеоперационном периоде и холодном периоде САК. В комплексной терапии, противопоказание — эпилептические приступы
Артериовенозные мальформации головного мозга	Внутривенно 40—80 мг/кг в 9 сутки в послеоперационном периоде		
Атеросклероз. Окклюзии и стенозы магистральных артерий на шее, кровоснабжающих мозг	Внутривенно по 10—120 мг/кг в 11 сутки в послеоперационном периоде	Некоторая динамика ирритативных изменений ЭЭГ. Улучшение субъективного самочувствия	В комплексной терапии, учитывая положительные субъективные ощущения

НИИ клинической и экспериментальной неврологии им. П. М. Сарадживили, Тбилиси

Ишемический и геморрагический инсульты	Внутривенно 60 капельно или струйно 1 раз в день 10—15 мг/кг в течение 15—20 дней	Эффективнее циннаридина улучшает общемозговую симптоматику, ускоряет восстановление очаговых нарушений мозга, улучшает самочувствие	Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера
Хроническая недостаточность кровообращения с центральными и периферическими расстройствами	Внутривенно 102 капельно или струйно по 10—15 мг/кг 15—20 дней	Существенное уменьшение вестибулярной дисфункции	Хронические нарушения мозгового кровообращения с вестибулярной дисфункцией

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

Нарушения мозгового кровообращения, обусловленные атеросклерозом	Внутривенно 14 1,0 в 10 мл физиологического раствора 2—3 раза в день в течение 10—14 дней	Купирование головной боли, улучшение функций больших полушарий и ствола мозга с нормализацией тонуса сосудов	Дисциркуляторная энцефалопатия при атеросклерозе
--	---	--	--

Нарушения мозгового и спинального кровообращения ишемического характера при сосудистых поражениях головного и спинного мозга

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

Нарушения мозгового кровообращения, обусловленные вазомоторной дистонией	Внутривенно 8 по 10 мл 10% раствора 2—3 раза в день	Купирование головной боли, нормализация тонуса сосудов, сна, улучшение настроения	Дисциркуляторная энцефалопатия при вегетососудистой дистонии
--	---	---	--

Болезнь (синдром) Меньера

НИИ неврологии РАМН, Москва

Болезнь Меньера	4 Внутривенно 1,0—3,0 в 10 мл физраствора в сутки в течение 7—10 дней	Значительное улучшение состояния, уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности приступов, снижение интенсивности шума, уменьшение продолжительности экспериментального нистагма, нивелирование асимметрии и гармонизация соотношения всех компонентов вестибулярной реакции	Болезнь Меньера вследствие гидропса лабиринта
-----------------	---	--	---

НИИ ЛОР, Москва

Болезнь Меньера	30	15% раствор по одной столовой ложке 3 раза в день в течение трех недель	Исчезновение или ослабление приступов головокружения, улучшение или стабилизация слуха, уменьшение субъективного ушного шума; улучшение слуховой и вестибулярной функции	Болезнь Меньера
-----------------	----	---	--	-----------------

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

Болезнь Меньера	22	1,0 в 10 мл физраствора внутривенно 3 раза в сутки в течение 10 дней	Улучшение вестибулярной функции, увеличение кровенаполнения головного мозга, улучшение венозного оттока. Исчезновение вестибулярных расстройств	Болезнь Меньера
-----------------	----	--	---	-----------------

средства, нормализующего функции нервной системы.

Согласно решению Фармакологического комитета апробацию препарата проводили в следующих учреждениях:

— в Научно-исследовательском институте нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко, г. Москва (Э. Б. Сировский, С. В. Мадорский);

— в Научно-исследовательском институте неврологии РАМН, г. Москва (Н. В. Лебедева, М. Н. Алтунина, Ю. Д. Щукин, Н. В. Добжанский, Н. С. Алексеева, С. Н. Иллаиошкин);

— на кафедре невропатологии Центрального института усовершенствования врачей, г. Москва (Л. С. Петелин, В. А. Пигарев, В. Н. Шток);

— в Центральном военно-медицинском госпитале им. П. В. Мандрыка, г. Москва (В. Г. Данилин);

— в Московском научно-исследовательском институте уха, горла и носа, г. Москва (Д. И. Тарасов, О. К. Пяткина, А. С. Шеремет);

— в Нейрохирургическом научно-исследовательском институте имени А. Л. Поленова, г. Санкт-Петербург (Ю. Н. Зубков, В. А. Пак);

— на кафедре нейрохирургии Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург (В. Е. Парфенов);

— в Институте клинической и экспериментальной неврологии им. П. М. Сараджидзе, г. Тбилиси (Л. З. Подорожанская, И. З. Сасания);

— в клинике неврологии и нейрохирургии Рижского медицинского института (Г. И. Энина);

— в Республиканской клинической больнице МЗ РТ, г. Казань (В. И. Данилов, Х. М. Шульман, А. В. Горожанин, С. И. Низамутдинов, К. П. Тавлуй, Л. Г. Сватко, А. Я. Нугуманов, О. П. Приходько).

Настоящая работа — итог систематизации и анализа отчетов, поступивших в Фармакологический комитет от указанных выше клинических баз (см. табл.).

Результаты клинических испытаний димефосфона показали его эффективность как средства, нормализующего функции нервной системы. Он был использован у 404 больных с нарушениями мозгового кровообращения при черепно-мозговой и нейрохирургической операционной травме (у 113), мозгового и спинального кровообращения ишемического характера (у 257), мозгового и спинального кровообращения ишемического характера при сосудистых поражениях головного и спинного мозга, обусловленных вегетососудистой дистонией (у 8), с болезнью (синдромом) Меньера (у 26).

На основании рекомендации Фармакологического комитета Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ 26 декабря 1993 г. приказом № 304 разрешило клиническое применение димефосфона в качестве вазоактивного средства, нормализующего функцию нервной системы, как в виде 15% раствора для приема внутрь, так и в ампулах для внутривенного введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбузов Б. А., Визель А. О., Студенцова И. А., Гараев Р. С. и др. // Докл. АН

СССР.—1968.—Т. 182.—№ 1.—С. 101—104.

2. Гараев Р. С., Студенцова И. А.//Труды Казанского медицинского института.—Казань, 1969.—Т. 28.—С. 69—70.

3. Гараев Р. С. Биологическая активность оксафосфенов и продуктов их превращения: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.—Казань, 1970.

4. Гараев Р. С.//Казанский мед. ж.—1994.—№ 3.—С. 166—169.

УДК 615.277.3

5. Данилов В. И., Горожанин А. В., Студенцова И. А.//Экспер. и клин. фармакол.—1994.—№ 2.—С. 19—22.

6. Хафизьянова Р. Х., Студенцова И. А., Данилов В. И. и др.//Казанский мед. ж.—1993.—№ 1.—С. 8—12.

7. Хафизьянова Р. Х.//Казанский мед. ж.—1994.—№ 3.—С. 169—171.

Поступила 11.01.95.

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МИЭЛОТОКСИЧЕСКИЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

И. С. Мокринская, И. А. Студенцова, Р. Х. Хафизьянова,
Н. Н. Новожилова, Л. Н. Залялютдинова, С. З. Сафина, Ф. Ш. Ахметзянов

Кафедра фармакологии (зав.—проф. Р. С. Гараев), курс онкологии
(зав.—доц. Ф. Ш. Ахметзянов) Казанского медицинского университета

В настоящей работе приведены результаты изучения влияния димефосфона в сочетании с циклофосфаном на гематологические показатели животных-опухоленосителей, а также в сочетании с полихимиотерапией у больных со злокачественными новообразованиями.

Экспериментальная часть работы выполнена на 50 крысах с перевитой асцитной опухолью яичника. Через сутки после перевивки опухоли животные были разделены на группы по 10 особей в каждой. Крысам контрольной группы вводили внутривенно дистиллированную воду, 1-й опытной — димефосфон в желудок в дозе 200 мг/кг, 2-й — циклофосфан внутривенно в дозе 10 мг/кг, 3-й — циклофосфан и димефосфон в тех же дозах. Препараты вводили ежедневно в течение 9 дней. Интактные животные взяты для сопоставления показателей.

До перевивки опухоли и в конце курсов лечения у крыс определяли в периферической крови содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, цветовой показатель, общее число лейкоцитов и лейкограмму. Общее количество ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости крыс устанавливали методом Жерара.

Через сутки после завершения курсов лечения животных деканитировали под легким эфирным наркозом, определяли объем асцитической жидкости с подсчетом процента торможения роста опухоли, выделяли бедренные кости для подсчета ядросодержащих клеток костного мозга. Вычисляли коэффициент прироста (КП) массы подопытных животных.

На 10-е сутки после перевивки опухоли у контрольных крыс было в среднем $28,4 \pm 2,5$ мл асцитической жидкости. У них выявлено увеличение как общего числа лейкоцитов (на 92,4%), так и числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Уровень гемоглобина был снижен на 49,3%, отмечена тенденция к уменьшению содержания эритроцитов. Количество ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости возросло на 44,4% по сравнению с таковым у интактных крыс (табл. 1).

У животных, которым вводили димефосфон, было в среднем по $12,6 \pm 7,1$ мл асцита; разница с контролем составила 55,3% ($P=0,06$). Наблюдалось нормализующее влияние на число лейкоцитов палочкоядерных нейтрофилов и уровень гемоглобина (табл. 2).

Циклофосфан сократил объем асцитической жидкости до $7,3 \pm 2,3$ мл и замедлил развитие опухоли на 74,1% ($P<0,001$). Уменьшилось как общее число лейкоцитов (на 75,3%), так и количество всех их видов, преимущественно лимфоцитов (на 88,8%) и моноцитов (на 85,8%), а также тромбоцитов (на 55,9%), ядросодержащих клеток костного мозга (на 38,3%), эритроцитов (на 36,5%), уровень гемоглобина (на 13,7%). Цветовой показатель повысился на 37,7% (табл. 1).

Сочетанное применение димефосфона и циклофосфана приводило к отчетливому сдвигу изучаемых гематологических показателей в сторону нормализации. Содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, цветовой показатель практически не изменились в сравнении с исходным уровнем. Лейкоциты, лимфоциты, моноциты оказались больше, чем после введения одного циклофосфана (соответственно на 132%, 127% и 116%).

Инъекции циклофосфана вызвали снижение КП до —3,73; под действием димефосфона он был значительно меньше (—0,58).

Результаты экспериментальных исследований, выявивших гематопротекторное действие димефосфона при интоксикации антибластическими алкилирующими цитостатиками, послужили основанием для клинического изучения этого эффекта.

На базе Казанского городского онкологического диспансера проведена оценка димефосфона как корректора лейкопенического эффекта цитостатической терапии злокачественных новообразований. Под наблюдением находились больные (32 чел.) раком молочной железы III—IV ст. ($T_3N_1M_0$ — $T_4N_2M_{1-2}$), которым была проведе-

Влияние циклофосфана и его сочетания с димефосфоном на гематологические показатели крыс с перевитой опухолью яичника

Гематологические показатели	В контроле			У леченных циклофосфаном			У леченных циклофосфаном+димефосфоном		
	исходный уровень M_1	на 9-е сутки M_2	% к исходному уровню	исходный уровень M_1	на 9-е сутки M_2	% к исходному уровню	исходный уровень M_1	на 9-е сутки M_2	% к исходному уровню
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ в 1 л	6,74	3,93	58,3	7,72	4,90	63,5*	7,62	7,03	92,3
Гемоглобин, ммоль/л	2,09	1,06	50,7*	2,12	1,83	86,3*	2,09	2,09	109,9
Цв. показатель	0,61	0,63	103,3	0,53	0,73	137,7*	0,53	0,58	109,4
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ в 1 л	10,76	20,70	192,4*	10,99	2,72	24,7*	11,82	6,31	53,4*
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ в 1 л	921,30	954,10	103,5	1865,6	822,2	44,1*	1598,7	1268,5	79,3
Лейкограмма, $\cdot 10^9$ в 1 л									
Палочкоядерные	0,376	1,333	354,5	0,440	0,118	26,8	0,309	0,332	107,4
Сегментоядерные	3,229	12,304	381,0*	4,528	1,559	34,4*	2,695	3,750	139,2
Лимфоциты	6,714	8,206	122,2	7,858	0,879	11,2*	8,422	2,001	23,7*
Моноциты	0,243	0,464	190,9	0,416	0,059	14,2*	0,813	0,128	69,9
Эозинофилы	0,196	0,326	166,3	0,270	0,103	38,2	0,215	0,101	47,0
Общее число ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости	интактные $284,5 \pm \pm 47,8$	контрольные $411 \pm \pm 23,97$	% к уровню интактных $144,4^*$	% к контролю $61,7^*$	$253,6 \pm \pm 26,1$	% к уровню интактных $89,1$	% к контролю $80,7^*$	$331,8 \pm \pm 21,5$	% к уровню интактных $116,6$

. $P=0,10$; * $P<0,01-0,05$; * $P<0,001-0,008$.

Таблица 2

Влияние димефосфона на показатели крыс с перевитой опухолью яичника

Показатели	Исходный уровень M_1	На 9-е сутки M_2	% к исходному уровню	P
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ в 1 л	7,44	5,94	79,8	$<0,01$
Гемоглобин, ммоль/л	2,04	1,93	94,6	$>0,1$
Цв. показатель	0,55	0,63	114,5	$>0,1$
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ в 1 л	11,85	13,96	117,8	$>0,1$
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ в 1 л	1901,7	1289,2	67,8	$>0,1$
Число ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости	у интактных $284,5 \pm \pm 47,8$	$490,4 \pm \pm 24$	% к уровню интактных $172,2$ % к контролю 119	$<0,004$ $>0,1$

на полихимиотерапия по схеме Купера, а для защиты гемопоэза — традиционная лекарственная фоновая терапия (лейкоген или метилурацил, витамины B_1 , B_6 , C, гемостимулин, внутривенные инъекции глюкозы). Больные были разделены на 2 группы. 14 пациентам основной группы, кроме традиционной фоновой терапии, дополнительно назначен 15% раствор димефосфона по 1 десертной ложке внутрь три раза в день в течение 10 дней. 18 больным контрольной группы была проведена только традиционная фоновая терапия. До начала лечения и

после его завершения на 10-е сутки у всех больных определены общее число лейкоцитов и лейкограмма. У больных контрольной группы после завершения полихимиотерапии количество лейкоцитов уменьшилось на 33,4% (до лечения — $5,6 \cdot 10^9$ в 1 л, после — $3,739 \cdot 10^9$ в 1 л; $P<0,003$), лимфоцитов — на 38,5% (до лечения — $1,381 \cdot 10^9$ в 1 л, после — $0,85 \cdot 10^9$ в 1 л; $P<0,001$). У больных, получивших дополнительно димефосфон, разницы в сравнении с исходным уровнем лейкоцитов и лимфоцитов не отмечено — соответственно $5,2 \cdot 10^9$ в 1 л и $5,65 \cdot 10^9$ в 1 л; $1,527 \cdot 10^9$ в 1 л и $1,573 \cdot 10^9$ в 1 л. Кроме того, у них улучшилось самочувствие, сон, значительно уменьшилась тошнота.

Таким образом, димефосфон не снижает противоопухолевую активность циклофосфана, но уменьшает его токсическое действие на продукцию лейкоцитов, тромбоцитов, ядросодержащих клеток костного мозга и эритропоэз, проявляя адаптогенный характер действия независимо от направленности отклонения от показателей интактных животных. Клинические наблюдения подтвердили способность димефосфона предупреждать лейко- и лимфопению при полихимиотерапии по Куперу. Следовательно, он может быть использован как эффективное лекарственное средство для коррекции гематотоксических эффектов при химиотерапии злокачественных новообразований.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИЛА И КОРИНФАРА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ГЕМОДИНАМИКИ

Л. И. Гапон, Л. В. Кремнева, О. В. Абатурова

НИИ клинической и профилактической кардиологии СО РАМН, г. Тюмень

Кардил — антагонист кальция из группы бензодиазепина. По клиническому и фармакологическому действию этот препарат занимает промежуточное положение между блокаторами кальциевых каналов, производными 1,4-дигидропиридина и фенилалкиламина [6]. Клинико-гемодинамические эффекты антагонистов кальция зависят от селективности их действия на клетки гладких мышц коронарных и периферических сосудов, миокарда и проводящей системы сердца [7, 8]. Кардил не относится к тканеселективным препаратам; он обладает сродством к клеткам всех указанных тканей, что клинически проявляется в выраженном гипотензивном, отрицательном дромо- и хронотропном действиях [6]. Клиническая эффективность коринфара и финоптина отличаются у больных гипертонической болезнью (ГБ) при различных типах гемодинамики [2, 3]. Однако мы не встретили в литературе подобных сведений о кардиле. Это послужило основанием для проведения сравнительного изучения клинической эффективности кардила и коринфара у больных ГБ при гипер-, эу- и гипокINETическом типах гемодинамики.

Обследованы 92 пациента с ГБ I и II стадий в возрасте от 18 до 45 лет без сопутствующих заболеваний. 47 больных были лечены коринфаром, 45 — кардилом. Коринфар (нифедипин, фирма «Гермес») использовали в дозе 30 мг в сутки, кардил (дилтиазем, фирма «Орион») в дозе 180 мг (у 32) и 360 мг (у 13) в сутки. Длительность лечения в виде монотерапии составила в среднем 14 дней. Уровень АД и частоту пульса измеряли ежедневно до и через 2 часа после приема препаратов. Тип гемодинамики определяли с помощью клинических критериев и ЭХОКГ-параметров — величины минутного объема (МО) и общего периферического сопротивления (ОПС).

Были обследованы 29 пациентов с гиперкинетическим, 42 — с эукинетическим и 21 — с гипокINETическим характером кровообращения. Соотношение числа больных ГБ I и II стадий, длительность заболевания, выраженность гипертрофии левого желудочка при различных типах гемодинамики существенно не различались. Клиническая эффективность коринфара и кардила у больных ГБ при различных типах гемодинамики представлена в таблице.

Коринфар и кардил оказывали гипотензивное действие при всех типах гемодинамики. Установлена различная реакция пульса на прием препаратов. Коринфар вызывал нарастание частоты сердечных сокращений, особенно выраженное при гиперкинетическом типе гемодинамики. Под влиянием кардила наблюдалось небольшое нарастание частоты сердечных сокращений только при гиперки-

Динамика АД и частоты пульса под влиянием коринфара, кардила у больных ГБ при различных типах гемодинамики

Показатели	Типы гемодинамики		
	гиперкинетический	эукинетический	гипокINETический
Коринфар	n=12	n=23	n=12
АД (кПа)			
до лечения	18,7±0,6	20,1±0,7	18,9±0,6
	11,9±0,2	13,3±0,4	12,3±0,6
после лечения	17,3±0,4	17,2±0,2*	16,0±0,1*
	10,4±0,3*	11,0±0,3*	11,1±0,3
PS (уд. в 1 мин.)			
до лечения	75,2±2,8	74,2±1,7	67,7±5,6
после лечения	99,6±3,3*	83,7±3,5*	77,2±2,4
Кардил	n=17	n=19	n=9
АД (кПа)			
до лечения	18,4±0,4	18,9±0,6	19,4±0,5
	12,0±0,2	12,5±0,3	13,0±0,5
после лечения	16,8±0,4*	16,4±0,4*	16,4±0,4*
	10,4±0,2*	10,7±0,3*	10,5±0,4*
PS (уд. в 1 мин.)			
до лечения	77,8±1,7	76,3±2,0	76,7±1,4
после лечения	84,8±3,0	76,5±1,6	78,2±2,0

PS — частота сердечных сокращений в 1 минуту. В числителе — величина систолического, в знаменателе — диастолического давления. * P<0,05 между показателями до и после лечения.

нетическом характере кровообращения; у больных с эу- и гипокинетическими типами гемодинамики частота пульса практически не менялась. Однако, если в целом по группам установлено высокое гипотензивное действие как коринфара, так и кардила, то при анализе клинической эффективности препаратов у отдельных больных обнаружены существенные отличия. У части пациентов выявлена парадоксальная реакция систолического АД на прием коринфара. Так, у 6 (50%) больных с гиперкинетическим и у 3 (13%) лиц с эукинетическим типом кровообращения наблюдались повышение уровня систолического АД с $18,8 \pm 0,6$ кПа до $20,4 \pm 0,7$ кПа и уменьшение диастолического с $11,4 \pm 0,3$ до $9,9 \pm 0,2$ кПа. В отличие от коринфара кардил вызывал нарастание частоты сердечных сокращений до 90—110 уд. в 1 мин. значительно реже — только у 7 (41,2%) пациентов, имеющих гиперкинетический тип кровообращения. Повышение уровня систолического АД под его влиянием не регистрировали.

В литературе имеются данные об отрицательном хронотропном действии кардила [4, 5, 6]. Нами установлено, что при его использовании в дозе 180—360 мг в сутки отмечается учащение пульса у части больных ГБ с гиперкинетическим типом кровообращения.

Тахикардию, наблюдаемую при лечении коринфаром, ряд авторов [1] связывают с повышением тонуса симпатической нервной системы вследствие активирования барорецепторов при значительной вазодилатации. Повышение уровня систолического АД, зарегистрированное нами, по-видимому, также обусловлено данным механизмом, поскольку оно сопровождалось излишним снижением диастолического АД. Кардил вызывал тахикардию значительно реже, повышение уровня систолического АД под его влиянием не отмечено.

При назначении кардила в дозе 180 мг в сутки у 13 (28,4%) больных стабилизации АД на уровне возрастной нормы не происходило. У 9 из них достаточный гипотензивный эффект был достигнут при увеличении дозы препарата до 360 мг в сутки. 4 пациентам через 2 недели монотерапии кардилом в дозе 360 мг в сутки потребо-

валось назначение комбинированной гипотензивной терапии. В группе пациентов, леченных коринфаром, необходимость в комбинированной терапии возникла у 7,5% лиц.

Исследуемые препараты больные переносили удовлетворительно. Наиболее частыми побочными эффектами являлись головные боли, гиперемия кожных покровов лица и верхнеплечевого пояса, отеки стоп. Частота побочных эффектов при лечении коринфаром составила 44,7%, кардилом — 17,8% (головные боли — в 31,9 и 13,3% случаев, гиперемия кожных покровов — в 10,6 и 4,5%, отеки стоп — в 2,1 и 0%).

Для уточнения показаний к назначению кардила и коринфара у больных ГБ нами исследована эффективность препаратов в остром лекарственном тесте и при курсовом лечении. Установлено, что нарастание пульсового АД и тахикардия, наблюдаемые в остром тесте, сохраняются у данных пациентов и при курсовом лечении. Следовательно, назначение коринфара и кардила больным ГБ должно проводиться дифференцированно, с учетом типа гемодинамики и результатов острого теста. Коринфар показан всем больным ГБ с гипокинетическим типом кровообращения, кардил — пациентам с гипо- и эукинетическим характером гемодинамики. Коринфар при ГБ с эукинетическим и кардил при ГБ с гиперкинетическим типом кровообращения следует назначать с учетом результатов острого теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В. А., Поливода С. И., Кононович С. Н., Фиштейн И. М. // Кардиология. — 1988. — № 1. — С. 17—19.
2. Голощапов О. В., Голдабин В. И., Геллер А. Л., Машин А. А. // Тер. арх. — 1990. — № 10. — С. 149—152.
3. Голощапов О. В., Голдабин В. И. // Кардиология. — 1990. — № 12. — С. 63—64.
4. Гулиев А. Б., Рубанович А. И., Черноусова Т. В. и др. // Кардиология. — 1989. — № 4. — С. 54—58.
5. Ивлева А. Я., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. и др. // Кардиология. — 1989. — № 4. — С. 58—61.
6. Ольбинская Л. И. // Кардиология. — 1990. — № 12. — С. 100—103.
7. Ольбинская Л. И., Варганова О. А. Значение антагонистов кальция. — М., 1985.
8. Godfraind T. // Amtr. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59. — P. 11—23.

Поступила 14.12.94.

L. I. Gapon, L. V. Kremnëva, O. V. Abaturova

Summary

In the treatment by corinphar tachycardia is observed in 100 and 21,7% of patients and

УДК 616.988.23—06:616.13/16+616.839

**ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
В ПОЗДНЕМ РЕЗИДУАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

З. А. Галимуллина, Э. М. Богданов, В. А. Якупова

*Кафедра неврологии и реабилитации (зав. — проф. Э. И. Богданов) Казанского
медицинского университета, специкола-интернат № 4 (директор — заслуж. учитель
Татарстана А. Д. Злотник), г. Казань*

Одной из важнейших проблем клинической неврологии являются расстройства, связанные с различными воздействиями на ЦНС во время беременности, родов и послеродовом периоде. Поражение ЦНС приводит к высокой смертности и инвалидизации больных с так называемым детским церебральным параличом (ДЦП).

На сегодняшний день, исходя из многочисленных работ по этиологии, патогенезу, нозологической принадлежности и клинике [1, 4, 6, 7], термин ДЦП для данной патологии нельзя считать адекватным. Больные не всегда дети (немало из них доживают и до преклонных лет); поражение далеко не всегда церебральное — в ряде случаев страдает спинной мозг [5] и, наконец, это не всегда паралич, так как у ряда больных имеются другие формы нарушения моторики. Однако в силу распространенности этого названия в широких врачебных кругах и отсутствия единой общепринятой классификации, в которой было бы учтено изложенное нами выше, мы считаем приемлемым использование термина ДЦП. Такое мнение основано на определении Т. Ингрума, согласно которому ДЦП — это общий собирательный диагноз для группы непрогрессирующих поражений головного мозга в раннем детском возрасте, клинически проявляющихся расстройствами моторики, а именно парезами, гиперкинезиями, нарушениями координации и равновесия или их сочетанием [9].

Патогенез различных по этиологии форм ДЦП имеет общие особенности:

an increase of systolic arterial pressure — in 50 and 13% of persons with hyper- and eukinetic type of hemodynamics, respectively. Cardyl causes tachycardia more rarely — only in a part (41,2%) of patients with hyperkinetic type of circulation, an increase of systolic arterial pressure under its effect is not registered. Corinphar is indicated to patients with hypokinetic, cardyl-, hypo- and eukinetic nature of blood circulation.

поражения незрелого мозга и их «непрогрессируемость». Это обуславливает нарушение отдельных систем и связей мозга в развитии, определяемое как дизнейроонтогенез [6, 7]. Поэтому у таких больных часто невозможно выделить ведущий уровень поражения из-за первичного и вторичного нарушений многих структур ЦНС [1]. В данном аспекте изучаются расстройства сенсорных и моторных функций, разрабатываются реабилитационные программы коррекции двигательных и других нарушений у больных с ДЦП. Вместе с тем неясны многие вопросы патогенеза и клиники центральных вегетативных нарушений при ДЦП в позднем резидуальном периоде, который можно считать периодом завершения формирования нарушенных связей в ЦНС. Хотя имеются прямые доказательства участия вегетативной нервной системы (ВНС) при ДЦП в раннем периоде [4, 6], большинство работ на эту тему посвящено лишь отдельным клиническим феноменам поражения ВНС. Неизвестен механизм нарушений интегративной функции ВНС, обеспечивающей адаптацию организма, что особенно важно для реабилитационной практики. Последнее стало возможным благодаря разработке ряда новых методологических подходов. В основу принципов современной клинической невровегетологии положено исследование вегетативного тонуса (ВТ), вегетативной реактивности (ВР) и вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) [2, 3, 10].

Представляло интерес комплексное

изучение вегетативного гомеостаза посредством исследования ВТ, ВР и ВОД у больных с ДЦП в позднем резидуальном периоде.

Обследованы 78 больных с ДЦП (44 — мужского пола и 34 — женского) — учащиеся специализированной школы-интерната в возрасте от 14 лет до 21 года. Принимая условности существующих классификаций и исходя из задач настоящего исследования, мы использовали предложенное Л. О. Бадалян и др. [1] распределение больных ДЦП в позднем резидуальном периоде по двум группам: со спастико-ригидной и гиперкинетической формами. В 1-ю группу включены 42 (53,8%) пациента с гемиплегией, двойной гемиплегией и спастической диплегией, во 2-ю — 36 (46,1%) человек с гиперкинезами и нарушениями координации, в 3-ю — 40 здоровых сверстников. Состояние вегетативного гомеостаза оценивали по методам, используемым в лаборатории А. М. Вейна [2].

Выраженная симпатикотония не выявлена ни у кого. Эйтония была лишь у 28,6% больных с ДЦП, что значительно меньше, чем среди здоровых ($P < 0,001$). У больных 1 и 2-й групп ВТ был нормальным (соответственно у 11,9% и 16,7%). Нарушения ВТ были связаны главным образом с дистонией (соответственно у 61,9% и 47,2%), которая имела место только у 20% ($P < 0,001$).

Измененная ВР констатирована у 26,2% больных 1-й группы и у 33,3% — из 2-й. У больных 1-й группы избыточная ВР встречалась в 2 раза чаще, чем недостаточная (соответственно у 50,0% и 23,8%), во 2-й — с одинаковой частотой (33,3%), что было выше, чем в контроле ($P < 0,001$).

Нормальное ВОД наблюдалось у больных ДЦП значительно реже, чем у здоровых ($P_{1-11} < 0,004$; $P < 0,02$), избыточное — у 35,7% в 1-й группе, у 19,7% — во 2-й, у 20% — в 3-й, причем хотя в 1-й группе избыточное ВОД определялось в 2 раза чаще, чем во 2 и 3-й, достоверных различий не выявлено. Недостаточное ВОД имело место у больных ДЦП намного чаще, чем у здоровых ($P < 0,02$). В позднем резидуальном периоде ДЦП формируется стойкие деформации, фиксиро-

ванные контрактуры, патологические двигательные стереотипы с порочными позами и установками. На этой стадии заболевания самые примитивные двигательные акты требовали от больных больших усилий, значительных приспособительных реакций со стороны ВНС, что, возможно, является одной из причин декомпенсации со стороны ВНС, ответственной за ВОД.

Результаты исследования показали, что у больных с ДЦП в позднем резидуальном периоде имеются значительные нарушения не только анимальной, но и автономной нервной системы. В то же время вегетативные расстройства определялись не у всех больных с ДЦП, и они не были столь выражены, как расстройства моторных функций. Можно предположить, что изначально патологическое воздействие на незрелый мозг вызвало общее, системное аномальное развитие связей ЦНС [4, 8, 9], но в силу своей пластичности как системы, обеспечивающей приспособляемость организма, а также автономности, функции ВНС со временем восстановились лучше других систем мозга.

Мы не обнаружили каких-либо особых, необычных вегетативных патологических феноменов у больных с ДЦП, как это иногда наблюдается при некоторых других органических заболеваниях ЦНС. Клинические вегетативные нарушения у больных с ДЦП носили, скорее, характер большей «количественной» выраженности, чем «качественных» особенностей. Следовательно, у таких больных, которые нуждаются, по нашему мнению, в проведении общих реабилитационных программ, вполне применимы общепринятые методы коррекции вегетативного гомеостаза [2, 3, 10]; в известной степени они должны облегчить их адаптацию в позднем резидуальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л. О., Журба Л. Т. Всевожская Н. М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. — М., 1980.
2. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубева В. А. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. — М., 1991.
3. Исмаилов М. Ф. Церебральные вегетативные нарушения пубертатного периода: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1986.

4. Левченко В. Д. Клинико-морфологические исследования больных первых двух лет жизни, страдающих детским церебральным параличом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1982.

5. Ратнер А. Ю. Родовые повреждения нервной системы.— Казань, 1985.

6. Семенова К. А. Лечение двигательных расстройств при детском церебральном параличе.— М., 1976.

7. Семенова К. А.//Журн. невропатол. и психиатр.— 1980.— № 10.— С. 1445—1450.

8. Vax M. C.//Rev. Med. Child. Neurol.— 1984.— Vol. 6.— P. 295—305.

9. Ingram T. T. S.//The Epidemiology of the Cerebral Palsies. Eds. F. Stanley, E. Alberman.— Oxford, 1984.

10. Jonson R. H., Spalding I. M. K.//Disorders of the Autonomic Nervous System.— Blackwell, 1974.

Поступила 16.11.93.

УДК 616.89—008.437—009.12—092

ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИЧНОЙ КОНТРАКТУРЫ МИМИЧЕСКИХ МЫШЦ

Г. А. Иваничев, К. Левит

Кафедра традиционной медицины (зав.— проф. Г. А. Иваничев)
Казанского института усовершенствования врачей

Частота контрактуры мимической мускулатуры, возникающей после острой нейропатии лицевого нерва, довольно высока — 25—30%. В то же время этиология и патогенез этого заболевания во многом остаются неясными и вызывают соответственно противоречивые мнения.

В последние годы в литературе, посвященной этому вопросу, утвердилось точка зрения, согласно которой данный дефект возникает в результате гетеротопической регенерации нерва в месте поражения. Невральный рубец, обладая свойствами триггерной зоны, искажает характер и целенаправленность импульсов, идущих к мимическим мышцам [6, 10]. Предполагается, что этот патологический процесс разворачивается на фоне измененной проприоцептивной импульсации с той же мускулатуры при условии дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса [7]. Однако клинический опыт дает основание сомневаться в правильности некоторых положений изложенной точки зрения. Прежде всего не принимается во вни-

VEGETATIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS IN LATE RESIDUAL PERIOD

Z. A. Galimullina, E. I. Bogdanov,
V. A. Yakupova

Summary

The state of vegetative tension, vegetative response and vegetative provision of activities in 78 patients with spasticorigid and hyperkinetic forms of infantile cerebral palsy in late residual period is studied. The considerable disorders in vegetative nervous system involving, principally, dystonia irrespective of the disease form, are revealed. Excessive and insufficient vegetative response in patients of both groups is reliably found more often than in healthy persons. Though vegetative disorders are not manifested, however, they decrease considerably the possibility of adaptation of patients with infantile cerebral paralysis in late residual period.

мание участие самих мышц в патогенезе контрактуры. Известно, что при болевых дебютах неврита лицевого нерва, а также при раннем назначении антихолинэстеразных препаратов и электростимуляции контрактура развивается очень быстро, хотя еще не определяется неврального рубца и дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса. Однако на этой стадии заболевания (10—12 дней) в мышцах начинают обнаруживаться локальные гипертонусы — миогелозы [4].

Мы поставили задачу установить роль локальных мышечных гипертонусов мимических мышц (миогенных триггерных пунктов) в патогенезе контрактуры.

Под наблюдением находились 88 больных с нейропатией лицевого нерва (35 мужчин и 53 женщины). Острая стадия нейропатии диагностирована у 40 больных: с восстановлением функции — у 17, с ее восстановлением в сочетании с двигательным дефектом — у 8, с переходом в контрактуру (при средней степени поражения) — у 15. Сформированная кон-

трактура выявлена у 48 больных: у 18 — I степени, у 23 — II, у 7 — III.

Нами изучены клинические и электромиографические особенности мимических мышц в динамике заболевания. Мимические мышцы исследованы путем кинестетической пальпации. Поверхностная ориентировочная пальпация кожи и мимических мышц позволяет определить тургор, эластичность, гипералгетические зоны, трофику мышц, механическую возбудимость, болезненность. Глубокая (кинестетическая) пальпация заключается в последовательном ощупывании двумя пальцами (один из них располагается в полости рта). Таким образом удается пальпировать круговую мышцу рта, большую и малую скуловые мышцы, а также такие мышцы, как поднимающую верхнюю губу, поднимающую и опускающую угол рта, щечную и частично подбородочную. Глубокая пальпация в динамике заболевания дает возможность получить ценные сведения о состоянии мимических мышц на разных его этапах.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) мышц проводили коаксиальными игловатыми электродами с межэлектродным расстоянием, равным 0,1 мм. Протокол исследования включал регистрацию активности покоя, активного движения, синергических реакций. Идентификацию потенциалов двигательных единиц (ПДДЕ) осуществляли с помощью быстрой развертки с целью идентификации не менее 20 отдельных потенциалов в одном положении электрода.

В пределах одного гипертонуса положение электрода менялось 4—5 раз, в результате этого можно было составить совокупность из 75—90 ПДДЕ. В динамике заболевания ЭМГ выполняли многократно — 4—6 раз.

С помощью кинестетической пальпации и ЭМГ мы изучали динамику пальпаторных данных и ЭМГ показателей мимических мышц в острой стадии поражения лицевого нерва, динамику появления миогенных триггерных пунктов при контрактуре, а также клинические и ЭМГ особенности сформированной контрактуры.

Установлено, что в условиях эфферентной денервации в пораженной мимической мускулатуре всегда возникают локальные уплотнения. В острой стадии нейروпатии на фоне общей ги-

потонии они обнаруживаются через 10—12 дней. Как правило, при пальпации они безболезненны; появление слабой боли отмечено при растяжении. Уплотнения в этом периоде нестойки, исчезают во время пальпации, вновь возникая на этом же месте или на соседнем участке. Динамика этих гипертонусов различна в зависимости от исхода нейروпатии.

В случае благоприятного исхода (восстановление мимических мышц) гипертонусы предшествуют нормализации функции. По мере восстановления двигательной активности обнаруженные гипертонусы трудно отличить от соседних мышц, растяжение мышц совершается без боли. В отличие от гипертонусов при контрактуре описанные уплотнения никогда не превышают тонуса нормальной мышцы.

Таким образом, восстановление функции лицевых мышц при поражении нерва характеризуется начальным местным повышением тонуса до нормального уровня с последующим развитием адекватной двигательной реакции.

Совершенно другая динамика гипертонусов наблюдается при грубом поражении нерва с последующей стойкой прозоплегией. В отличие от легкого поражения гипертонусы возникают несколько раньше — они обнаруживаются на 5—6-й день заболевания. В последующие 10—12 дней они увеличиваются в размере, в них появляется спонтанная боль, усиливающаяся при растяжении. В последующем интенсивность их клинических проявлений идет на убыль. По мере дегенерации пораженных мышц исчезают локальные уплотнения и болезненность. Через 25—30 дней гипертонусы не обнаруживаются.

При средней тяжести поражения нерва развивается сложный комплекс явлений, при которых восстановление нерва запаздывает по отношению к процессам, происходящим в мышцах. В первые дни заболевания, как и у больных с легким и тяжелым поражением нерва, в мышцах определяются гипотония, в последующем и гипотрофия. На 11—13-й день болезни появляются описанные уплотнения: сначала в щечных мышцах, затем в скуловых. Их пассивное растяжение вызывает умеренную болезненность. В последующем скорость формирова-

ния гипертонусов нарастает, консистенция их превышает тонус нормальной мышцы. Развитие гипертонусов не сопровождается восстановлением адекватной двигательной реакции — происходит прогрессирующее уплотнение мимической мускулатуры с отставанием восстановления функций. В дальнейшем к этому участку «подтягиваются» окружающие мышцы, деформирующие ткань щеки и подбородка. Кожа над гипертонусами как бы утолщается, возникают гипералгетические зоны, феномен «прилипания». С появлением близких друг к другу гипертонусов (30—35-й день болезни) обнаруживаются патологические синкинезии мимических мышц.

Существует определенная последовательность формирования гипертонусов пораженных мимических мышц: щечная, скуловые, поднимающая угол рта, верхнюю губу. В круговых мышцах глаза, рта, лобном брюшке надчерепа и подкожных мышцах гипертонусы обнаруживаются одновременно. «Созревание» гипертонусов в нескольких мышцах или двух соседних знаменует собой формирование клинических признаков ВКММ.

По нашим наблюдениям, самая большая скорость формирования контрактуры — 30—35 дней (в среднем 40—45 дней), в последующем может происходить утяжеление клинических проявлений. При сформированной контрактуре локальные гипертонусы можно обнаружить в любой мимической мышце. Прощупываются они в виде уплотнений, болезненных при давлении и растяжении. Размер их может быть от нескольких миллиметров до 1,5—2 см. Наиболее грубые гипертонусы локализуются в мускулатуре щеки, при этом пациенты ощущают сильное стягивание лица. ЭМГ позволила проследить динамику биоэлектрической активности мимических мышц при формировании контрактуры от начала до завершения (у 15 больных), а также изучить ее особенности при завершённой контрактуре (у 58).

Полного биоэлектрического молчания не было ни у одного больного с острой нейропатией. В первые дни болезни регистрировалась низкоамплитудная активность с редкой частотой колебаний, часто принимающая ритмический характер при попытке

произвольного сокращения пораженных мышц. Повышения амплитуды ПДДЕ при близких и далеких синергиях не выявлено, при растяжении мышц также не зарегистрирован прост активности. Частота следования биопотенциалов снижена по сравнению с нормой на 45—60%, длительность ПДДЕ составляет 4—6 мс.

На 10—15-й день поражения нерва длительность ПДДЕ увеличилась до 7—9 мс; отчетливо регистрировались так называемые гигантские потенциалы; полифазные потенциалы были обнаружены в 25—30% от общего количества ПДДЕ. Нарастание биоэлектрической активности отмечалось в большей мере при пассивном растяжении мышц, чем во время активного усилия, но на этой стадии амплитуда ЭМГ пассивного растяжения не превышала амплитуду активного усилия. В последующем определялись начальные признаки регенеративной иннервации. Спонтанная активность в этой стадии болезни проявлялась потенциалами фибрилляции и единичными позитивными острыми волнами. Затем, соответствуя прогрессированию гипертонусов мышц, потенциалов фибрилляции регистрировалось значительно больше — 15—20%, позитивных острых волн — 11—15%. В спектре ПДДЕ было много полифазных потенциалов (45—55%), наряду с ними встречались гигантские — с длительностью от 12 до 15 мс и малые — с длительностью от 3 до 4 мс. Нарастание биоэлектрической активности на пассивное растяжение было резко выраженным, превышавшим уровень произвольного усилия. С этой стадии определялся электромиографический признак, соответствовавший сформированной контрактуре. Заключался он в регистрации залпов биоэлектрической активности при синкинезиях мимических мышц во многих группах. Потенциалы этого типа активности характеризовались стереотипностью, напоминавшей судорожную активность. Появление и исчезновение таких потенциалов происходили без декремента. При грубых синкинезиях, доходивших до спонтанных гиперкинезов, эта активность не подчинялась волевому контролю — она причудливым образом проявлялась на фоне ЭМГ при разных функциональных нагрузках. Стереотипность проявлений

ПДДЕ позволила нам назвать их «штампованными».

На стадии завершённой контрактуры в популяции ДЕ выявлялись как удлинённые, так и укороченные потенциалы. «Штампованные» потенциалы ПДДЕ обнаруживались при попытках к произвольным движениям и соответствовали клиническим синкинезиям. Следует заметить, что они могут провоцироваться и пассивным растяжением мышцы. В ряде случаев источник их происхождения было трудно выяснить. При спонтанных гиперкинезах мимических мышц они определялись стабильно и регистрировались в течение нескольких секунд после прекращения пароксизма.

В последующем при завершённом контрактурогенезе пальпаторные и электромиографические данные существенную динамику не претерпевали.

Таким образом, при формировании контрактуры наиболее динамичными показателями являются изменения поражённых мышц и соответствующие электромиографические показатели. Мы уже указывали, что концепция гетеротопической регенерации поражённого нерва в условиях дисфункции лимбической системы не учитывает роли мышц и не подкрепляется на практике результатами лечения [7]. В последующем мы покажем, что постизометрическая релаксация поражённых мимических мышц даёт прекрасный лечебный эффект, не сравнимый с лечебными возможностями других способов.

Мы предполагаем, что в механизме контрактуры ведущее место занимает патологическая перестройка сократительного субстрата. Дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса является вторичной. В месте регенерирующего нерва формируется рубец с массивной гипермиелинизацией, что исключает патологическое сближение поражённых нервных стволов [2]. «Искусственный синапс» в месте альтерации у больных с завершённой ВКММ не подтверждается [5].

Особенности мимических мышц существенным образом сказываются в патогенезе ВКММ. Мимические мышцы подкожные и составляют анатомическую структуру по типу симпласта, они не имеют фасциальных межмышечных перегородок. Эти мышцы яв-

ляются быстрыми, ловкими, коэффициент двигателей иннервации в них довольно высок; они не располагают фузионными проприорецепторами [7]. В нормальных условиях выявлена возможность межмышечной передачи импульсов по средней линии лица [9].

Для понимания механизма начальных этапов контрактуры следует подчеркнуть два клинических условия, при которых развивается ВКММ: 1) поражение нерва средней степени (негрубое); 2) наличие болевых феноменов как предвестников заболевания.

Появление гипертонуса в поражённых мышцах в острой стадии нейropатии лицевого нерва следует рассматривать с позиций развития тономоторного эффекта Вюльпиана—Роговича. Это значит, что в денервированной мимической мышце в условиях дефицита эфферентного и трофического контроля резко повышается возбудимость мышц к ацетилхолину. Как известно, в эксперименте при аппликации на поперечно-полосатую мышцу сокращения не наблюдается; при её эфферентной денервации через несколько дней аппликация ацетилхолина вызывает сокращение, напоминающее свойства гладкой мышцы. В таких условиях любое воздействие экзогенного (кожа лица), так и эндогенного характера (аллогенные продукты, сывороточный ацетилхолин, антихолинэстеразные лекарственные препараты) обуславливает тономоторный эффект с формированием локального сокращения — гипертонуса. Электромиографически это характеризуется ритмической активностью определённых участков мускулатуры при отведении иглольчатыми электродами, которая проявляется группами разрядов ПДДЕ длительностью от 2 до 4 мс. В дальнейшем, при лёгком поражении нерва с хорошим восстановлением функций мимических мышц образовавшиеся гипертонусы подвергаются обратному развитию в результате регенерации нерва. При грубом поражении нерва гипертонусы исчезают с полной дегенерацией поражённых мышц.

Лишь при средней степени поражения образованные гипертонусы приобретают возможность патогенетической динамики. Гипертонус как активный субстрат может оказывать возбужда-

ющее влияние на соседние мышцы по механизму вторичного сокращения покоящейся мышцы при приложении сокращающейся [1]. Денервированный мимический симпласт для этого этапа сокращения составляет идеальный субстрат.

Расслабление вызванного сокращения происходит очень медленно или не происходит совсем из-за относительной автономности сократительного процесса. Возникающий в этих условиях ток, названный контрактурным [1], способен удлинять время расслабления мышцы. Средняя степень поражения нерва сопровождается частичной гибелью мышц. В таких условиях допускается пространственная перестройка оставшихся мышечных пучков, что находит свое выражение в изменении ЭМГ-картины. При патологическом сближении различных мышц имеет место вторичный переход моторных импульсов с одной мышцы на другую — иными словами, между мышцами формируется «искусственный синапс», что делает возможной передачу моторных импульсов поперечно. Электромиографически это выражается описанными «штампованными» потенциалами. Такие потенциалы обнаруживаются в скелетной мышце при остром полимиозите [3, 8]. Данный патологический механизм лежит в основе клинического симптома контрактуры — синкинезий и спонтанных гиперкинезов. Предположение об участии в этом процессе невралного рубца в месте поражения, как указывалось, не подтвердилось. Участие ядра пораженного нерва в происхождении синкинезий также не получило клинического и электромиографического подтверждения. Лишь учет свойств самой мимической мышцы в норме и патологии позволяет понять происхождение синкинезий.

Патологическая структурная перестройка мимических мышц сближает как соседние, так и отдельные мышечные волокна. Отсутствие надежного изолятора между мышечными пучками, обилие межтканевой жидкости вокруг денервированной ткани, дистрофические изменения саркоплазмы, эндо- и перимизия создают условия для перехода импульсов с одного мышечного волокна на другое. «Искусственный» синапс формируется между мышцами, а не в нерве в мес-

те поражения. Любой доставленный из центра моторный импульс будет вызывать стереотипный моторный эффект. Местом поперечной передачи моторных импульсов являются прежде всего зоны естественных стыков (переплетений) различных мышц. Их две: зона круговой мышцы глаза и скуловой мышцы в верхней части лица и зона круглой мышцы рта и скуловых мышц — в нижней. К примеру, при активном возбуждении круговой мышцы глаза импульсы могут «перетекать» по скуловым мышцам вниз до круговой мышцы рта, вызывая ее синкинезию. Если первично активна круговая мышца рта, то моторные импульсы способны подниматься вверх, вызывая сокращение круговой мышцы глаза. Иначе говоря, сократительный процесс, изолированный в нормальных условиях, осуществляется почти синхронно в разных по функциональному назначению мышцах. Периодически возникающие спонтанные сокращения мимических мышц (гиперкинезы), реализующиеся по типу синкинезий различной локализации, являются свидетельством снижения порога возбудимости всей нейромоторной системы лица. Генератором данного сокращения является гипертонус любой локализации. В таких случаях можно констатировать истинный триггерный механизм происхождения синкинезий. Это может напоминать эктопические генераторы экстрасистол миокарда, похожих своими анатомо-физиологическими характеристиками на мимический симпласт.

Появление болезненности мимических мышц связано с нарушением проприоцепции из участков гипертонусов и с вторичной дисфункцией антиноцицептивной системы ствола головного мозга и лимбической системы.

Миогенные триггерные пункты мимической мускулатуры появляются при любой степени поражения лицевого нерва по механизму тономоторного эффекта денервированной мускулатуры. Патологическое развитие гипертонусы получают лишь при средней степени поражения нерва. Синкинезии и гиперкинезы мимических мышц при контрактуре — следствие образования «поперечного синапса» между мышцами, разделенными слабым изолятором в условиях дистро-

фических изменений мембраны мышечной клетки. Возникновение эфиптической электрической связи в месте контакта в зонах естественных стыков этих мышц объясняет происхождение однотипных синкинезий у всех больных с ВККМ. Лимбическая и ретикулярная формации включаются в патогенез контрактуры на поздних этапах, облегчая патологические рефлекторные связи и ослабляя тормозные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беритов И. С. Общая физиология мышечной и нервной систем.— М.— Л., 1947.
2. Богоделов Н. Н., Юдельсон Я. Б., Пушкин А. С.//Журн. невропатол. и психиатр.— 1974.— № 12.— С. 1807—1815.
3. Гехт Б. М., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни.— М., 1982.
4. Иваничев Г. А.//Журн. невропатол. и психиатр.— 1980.— № 4.— С. 523—526.
5. Иваничев Г. А. Контрактура мимической мускулатуры.— Казань, 1992.
6. Попов А. К. Невриты лицевого нерва.— М., 1968.

УДК 616.314.2—007.271—08

ОРТОДОНТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИКУСА У ВЗРОСЛЫХ

Е. Э. Зубкова, Е. Н. Сухорецкая

Кафедра ортопедической стоматологии (зав.— доц. С. А. Зизевский)
Казанского института усовершенствования врачей

Ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий и деформаций у взрослых можно рассматривать как профилактику заболеваний зубочелюстной системы и необходимое мероприятие в подготовке больного к протезированию.

Конструкции аппаратов не могут быть стандартными. Они варьируют в зависимости от клинических условий и особенностей окклюзии, от топографии дефекта зубного ряда. Сроки лечения длительные, не менее 2 лет, что является основной проблемой ортодонтического лечения взрослых.

Целью настоящей работы являлось совершенствование метода лечения сочетанных и сложных форм аномалий и деформаций прикуса у взрослых.

Под наблюдением находились 132 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с зубочелюстными аномалиями и вторичными вертикальными деформациями зубных рядов (см. табл.).

Аномалии прикуса мы наблюдали во всех случаях в сочетании с верти-

7. Юдельсон Я. Б.//Журн. невропатол. и психиатр.— 1980.— № 4.— С. 526—530.

8. Lambert E., Savre G. P., Eaton I. M.//Trans. Amer. Neur.—Assoc.— 1954.— Vol. 79.— P. 64.

9. Trojaborg W.//J. Neurosurg. Psych.— 1977.— Vol. 40.— P. 712—717.

10. Woltman H. W., Williams H. Z., Lambert S. H.//Mayo Clin. Proc.— 1951.— Vol. 26.— P. 236—240.

Поступила 23.01.94.

PATHOGENESIS OF THE SECONDARY CONTRACTURE OF MUSCLES OF EXPRESSION

G. A. Ivanichev, K. Levit

Summary

The role of local muscular hypertensions of muscles of expression in contracture pathogenesis is stated. Hypertensions are developed pathologically in only average extent of the nerve damage. Synkineses and hyperkineses of muscles of expression in contracture result from the formation of «transversal synapse» between muscles, divided by weak insulator in conditions of dystrophic changes of the muscular cell membrane.

Зубочелюстные аномалии

Возраст пациентов, лет	Виды аномалий				
	прогнатия	прогения	глубокий прикус	открытый прикус	вторичные вертикальные деформации зубных рядов
20—30	26	21	9	3	3
31—40	11	11	5	1	9
41—50	6	3	6	2	13
51—60	—	—	1	—	2
Всего	43	35	21	6	27

кальными и трансверсальными дефектами, аномалиями положения отдельных зубов и зубных рядов, а также вторичными деформациями зубных рядов вследствие потери антагонистов. С увеличением частоты таких сочетаний возрастает тяжесть патологии; в процессе лечения возникают различного рода трудности, усложняется конструкция аппаратов.

Помимо выяснения анамнестических данных и осмотра больных мы проводили рентгенографию отдельных

зубов и височно-нижнечелюстных суставов, ортопантомографию, реопародонтографию и функциональные исследования. Ортодонтическую терапию осуществляли съёмными конструкциями аппаратов с пружинящими накусочными, наклонными и накусочно-наклонными плоскостями, проволочными петлями и дугами, основой которых являлись аппараты О. М. Башаровой [1]. Во всех случаях разобщение прикуса составляло 2—3 мм, что достигалось за счет упругих свойств металлических плоскостей.

Коррекцию прогении проводили нижнечелюстным аппаратом с пружинящими наклонными плоскостями. При прогении с открытым прикусом применяли аппарат на верхнюю челюсть с формирователем на фронтальные нижние зубы и с защиткой для языка из проволочных петель. Срок лечения — 5—8 месяцев (рис. 1).

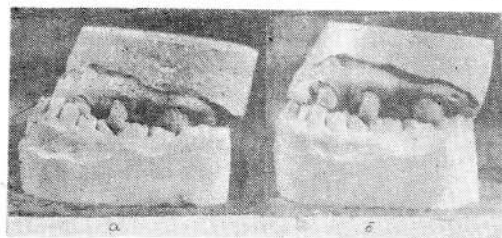


Рис. 1. Модели челюстей П., 35 лет: *а* — до лечения, *б* — после лечения. Диагноз: прогения сочетанная с глубоким прикусом и аномалией положения отдельных зубов.

Устранение прогнатии производили с помощью нижнечелюстной пластинки с пружинящими накусочными площадками во фронтальном участке и змеевидной направляющей плоскостью на верхний зубной ряд. В тех случаях, когда сагиттальная щель была более 7 мм, использовали верхнечелюстную пластинку с наклонными пружинящими плоскостями, а при сочетанных формах прогнатии — реконструкцию аппарата дополнительными элементами по показаниям. Продолжительность лечения составляла 6—8 месяцев (рис. 2).

Глубокий прикус устраняли аппаратом на нижнюю челюсть с наклонно-накусочными площадками и змеевидной направляющей плоскостью с целью предупреждения вестибулярного наклона фронтальных зубов верхней челюсти. Лечение длилось 6—12 месяцев.



Рис. 2. Модели челюстей С., 28 лет: *а* — до лечения, *б* — после лечения. Диагноз: прогнатия сочетанная, II форма с аномалией положения отдельных зубов, уплотнение фронтального участка нижней челюсти.

При открытом прикусе использовали нижнечелюстную пластинку с пружинящими накусочными площадками в области коренных зубов, при деформации зубного ряда во фронтальном участке верхней челюсти — формирователь прикуса. Обязательным элементом являлась защитка для языка. Продолжительность лечения — 8—12 месяцев.

У пациентов с зубоальвеолярным удлинением при отсутствии зубов-антагонистов в зависимости от топографии деформации применяли верхнечелюстные аппараты с пружинящими накусочными плоскостями в области зубоальвеолярного выдвижения. Срок лечения — 2—6 месяцев (рис. 3).



Рис. 3. Модели челюстей М., 42 лет: *а* — до лечения, *б* — после лечения. Диагноз: зубоальвеолярное удлинение в области 6⁷, 5⁷.

Адаптация к аппаратам во всех случаях лечения наступала на 8—10-й день; жалобы на боли в области височно-нижнечелюстного сустава отсутствовали в результате минимального разобщения прикуса. Сроки лечения составляли 6—12 месяцев в зависимости от сложности, топографии деформации, возраста больных и активности их участия в лечении.

При отсутствии у больных большого количества зубов, наряду с ортодонтическим лечением, применяли временные протезы или добавляли недостающие зубы к аппаратам, что по-

вышало функциональную ценность лечебных протезов и эстетически больше удовлетворяло пациентов. После окончания лечения производилось протезирование полости рта по показаниям.

Ортодонтическое лечение и протезирование тесно связаны между собой. Устранение нарушений прикуса облегчает и упрощает последующее протезирование, а последнее, в свою очередь, завершает и закрепляет достигнутые результаты ортодонтического лечения.

Применяемые нами методы лечения зубочелюстных аномалий и деформаций позволяют проводить ортодонтическую подготовку перед протезированием у взрослых с хорошими, устойчивыми результатами. Кроме того, они имеют ряд преимуществ перед общеизвестными: не затрудняют гигиены полости рта, легко корригируются и реконструируются, не вызывают

осложнений, дают возможность устранить сочетанные аномалии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башарова О. М., Сухорецкая Е. Н. Новые конструкции ортодонтических аппаратов для лечения прогнатии и прогении. — Казань, 1981.

Поступила 23.11.94.

ORTHODONTIC TREATMENT OF COMBINED FORMS OF MAXILLODENTAL ANOMALIES OF OCCLUSION IN ADULTS

E. E. Zubkova, E. N. Sukhoretzkaya

Summary

The results of the treatment of 132 patients aged 20—60 years with segittal anomalies of occlusion and secondary vertical deformations of tooth series are analysed. The orthodontic therapy is performed by removable constructions of apparatuses with spring metal elements. The adaptation to apparatuses occurs on the 8—10 days: complaints of aches in mandibular joints are not observed as a result of minimum disconnection of occlusion. The treatment comprises 6—12 months, 2—2.5 times less than the length of the treatment by wellknown methods.

ОБЗОРЫ

УДК 616.153.1.35—078:615.28

МЕСТО НУКЛЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЕ

Л. А. Поцелуева

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

На первом этапе вирусно-клеточного взаимодействия иммунный барьер организма не может противостоять вирусным инфекциям в силу отсутствия антител, вырабатываемых, как известно, в более поздние сроки [18]. В этом периоде нуклеазная активность организма является более ранним его ответом, чем антителообразование [4], и выполняет функции природного механизма противовирусной защиты, препятствующего проникновению вируса в организм и способствующего освобождению его от вирусных нуклеиновых кислот [18] и вирусных рибонуклеопротеидов, мигрирующих в клеточное пространство [14]. О возможном участии нуклеаз в формировании и поддержании природных механизмов противовирусной защиты организма, в частности органов пищеварения и дыхательной системы от вирусных инфекций, высказываются и другие авторы [3, 8]. Нуклеазная реакция отличается отсутствием специфичности и проявляется при различных патологических состояниях [15].

Нуклеазную активность организма следует оценивать с трех позиций, а именно: исходный ее уровень, изменения в процессе инфекции, а также вследствие введения в организм экзогенных нуклеаз (при отсутствии или наличии инфекции).

Исходная нуклеазная активность организма, обусловленная вырабатываемыми эндогенными нуклеазами и представляющая собой важную естественную биохимическую преграду [3, 5, 13, 16], предопределяет возможность возникновения заболевания при попадании в него вирусов и находится в обратной зависимости от тяжести последующего протекания инфекции [30]. Так, исходная РНК-азная активность играет особую роль в возможности возникновения заболеваний, вызванных РНК-геномными вирусами, в частности вирусных инфекций органов пищеварения и дыхательной системы [3, 8], а также нейронных инфекций (менингиты, менингоэнцефалиты, эпидемические паротиты) [20]. При достаточно высокой исходной активности РНК-азы и значительном уровне сывороточного иммунореактивного трипсиона (СИТ) заболевания, вызванные РНК-геномными вирусами, либо протекают в легкой форме [20], либо не возникают вовсе. На фоне же сниженной РНК-азной активности сыворотки крови различные инфекции, например острые респираторные заболевания, осложняются развитием пневмоний [1, 30].

В случае возникновения заболевания динамика РНК-азной активности органов, тканей и внутренней среды организма определяется

тяжестью течения вирусной инфекции. Например, в гомогенатах мозга мышей, зараженных вирусом японского энцефалита или его РНК, через 5 часов после инокуляции вируса отмечалось увеличение активности внутриклеточной РНК-азы с последующим, вплоть до момента гибели животных, ее уменьшением [28]. Однако после введения малых доз вируса падение активности РНК-аз было значительно меньшим. Существует мнение, что повышение РНК-азной активности в головном мозге мышей в ответ на заражение их японским энцефалитом является одним из первых этапов противовирусной защиты организма [27]. Возрастание внутриклеточной активности РНК-азы в клетках мозга может определить первичную резистентность клеток к возбудителю японского энцефалита, а снижение — является результатом повреждающего действия вируса [27, 28]. При инфицировании мышей малыми дозами вируса ящура, не приводящими к гибели животных, РНК-азная активность в органах и тканях заметно увеличивалась, а при инфицировании дозами, вызывающими летальный исход, — резко снижалась [11].

Повышение РНК-азной активности спинномозговой жидкости было обнаружено при полиомиелите, особенно в первые дни после развития параличей [19], а также в хориаалантоисной оболочке при заражении цыплят вирусом гриппа А [25] и культуры тканей вирусом простого герпеса [29].

Осложненные пневмонией острые респираторные вирусные инфекции, вызванные РНК-геномными вирусами, а также вирусный гепатит сопровождаются снижением активности свободной сывороточной РНК-азы, интенсивность которой определяется тяжестью заболевания.

Отмечена зависимость между РНК-азной активностью в сыворотке крови больных и тяжестью заболевания менингоэнцефалитическими формами клещевого энцефалита [6]. У лиц с легким течением заболевания отмечена более высокая активность РНК-аз. Возрастание активности РНК-азы при менингеальной и очаговой формах клещевого энцефалита не следует связывать только с высвобождением большого количества РНК из погибших нейронов [7]. Зависимость эндогенной ферментативной активности от тяжести вирусной инфекции отмечена и для ДНК-аз: в частности у животных, инфицированных вирусами дерматовакцины, нейровакцины и герпеса простого [9].

При изучении влияния экзогенных РНК-аз на РНК-азную активность в организме было установлено, что суммарная активность зависит от природы экзогенного фермента и наличия в организме инфекции. Так, РНК-азная активность в организме мышей, зараженных вирусом ящура вследствие введения экзогенных РНК-аз (панкреатической или актиномицетной), намного превышает активность, отмечаемую у интактных животных [2].

Немаловажным является наличие у нуклеазной реакции своеобразной «памяти» к субстрату, напоминающей иммунологическую память, что выражается, например, в более раннем проявлении нуклеазной реакции при повторном заражении вирусом дерматовакцины, причем при более продолжительном сохранении высокой активности. В этом отношении

нуклеазная реакция имеет больше общего с интерфероном, чем с антителообразованием, так как является более ранним ответом организма на внедрение инфекции [15]. Индукция интерферона и нуклеазный барьер в организме животного и человека естественны и тесно взаимосвязаны [10]. Возможную роль нуклеаз в механизме антивирусного действия интерферона [16] можно представить следующим образом: интерфероны (в настоящее время известно 3 их вида) индуцируют в клетках, во-первых, протеинкиназу, вызывающую инактивирование фактора элонгации C1F и последующее подавление процессов синтеза вирусспецифического протеина [32], и, во-вторых, 2',5'-олиго(А)-полимеразу [24], которая катализирует синтез олигоаденилатов, активизирующих 2',5'-олиго(А)-зависимую рибонуклеазу, известную как РНК-аза F [23], способную расщеплять вирусные РНК и тем самым подавлять репродукцию вируса [26]. Иными словами, действие интерферона осуществляется опосредованно через эндогенную РНК-азу F [23].

В пользу участия нуклеаз в противовирусной защите организма свидетельствует высказанное рядом авторов мнение о вероятной способности РНК-аз, в частности панкреатической и бактериальной, стимулировать гуморальный ответ [12]. В этом проявляется их преимущество перед сывороточными препаратами, подавляющими активный иммунитет больных. Положительное влияние нуклеаз, в том числе и микробного происхождения, на образование антител, в частности противоящурных, подтверждается и другими авторами [16]. Существует мнение, что бактериальная РНК-аза по сравнению с панкреатической значительно более эффективна в увеличении количества антителообразующих клеток [12]. В то же время большие дозы панкреатической РНК-азы, по имеющимся сведениям, ингибируют антителообразование [22].

Стимулирующее действие РНК-аз на гуморальный иммунный ответ проявляется в преимущественной стимуляции Т-лимфоцитов, причем в системе Т-лимфоцитов чувствительность к ферментам обладает субпопуляция Т-хелперов [12].

Возможность использования бактериальной РНК-азы в качестве стимуляторов специфических и неспецифических факторов резистентности организма животных подтверждается работами других авторов [21], согласно которым иммунный ответ характеризуется накоплением как антител, так и иммунокомпетентных клеток. Следовательно, бактериальная РНК-аза стимулирует неспецифическую резистентность организма, вызывая увеличение общего белка, РНК-азной активности и титра интерферона в сыворотке крови подопытных животных [17].

Итак, нуклеазо-, антитело- и интерферонообразование являются совершенно самостоятельными процессами, общность между которыми заключается в том, что они играют защитную роль и индуцируются одним и тем же фактором — вирусом [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Активность сывороточных рибонуклеаз у детей раннего возраста при воспалении легких различной этиологии / Т. М. Якименко, В. Л. Буйко, З. С. Литвинова, Л. О. Тимо-

шенко//Педиатрия, акуш. и гинекол.—1979.— № 1.— С. 8—9.

2. Алексеева И. И. Рибонуклеазная активность органов и тканей у интактных животных и противовирусное действие экзогенных рибонуклеаз: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук.— Казань, 1981.

3. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П.//Вопр. мед. химии.— 1978.— Вып. 3.— С. 295—298.

4. Беляева Л. А. Нуклеазы сыворотки крови животных при болезни Ауески: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук.— Казань, 1981.

5. Вихоть Н. Е.//Цитол. и ген.— 1973.— № 3.— С. 248—251.

6. Глухов Б. М. Вопросы патогенеза и терапии органосклерозов.— Новосибирск, 1967.

7. Глухов Б. М., Иерусалимский А. П., Салганик Р. И.//Журн. невропатол. и психiatr.— 1968.— Вып. 3.— С. 361—365.

8. Головченко А. И., Левицкий А. П.//Журн. ушных, нос. и горл. бол.— 1978.— № 4.— С. 61—65.

9. Иванов П. Л. Нуклеазы//Большая мед. энциклопедия.— М., 1981.— Т. 17.— С. 88—90.

10. Коваленко Г. А. Влияние панкреатических нуклеаз на клетки и организм животных, клеточный механизм противовирусного действия: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук.— Новосибирск, 1986.

11. Куриненко Б. М., Алексеева И. И.//Ветеринария.— 1985.— Вып. 1.— С. 32—34.

12. Лецинская И. Б., Варламов В. П., Куриненко Б. М. Нуклеазы микроорганизмов.— Казань, 1991.

13. Лобзин В. С., Сичко Ж. В.//Воен. мед. журн.— 173.— № 8.— С. 47—50.

14. Максимович М. Б., Баталина Т. А., Зацепина М. И.//Микробиол. журн.— 1977.— № 8.— С. 116—123.

15. Максимович М. Б., Лисовская С. П., Парфенова М. С.//Журн. микробиол.— 1974.— № 11.— С. 58—63.

16. Максимович М. Б., Парфенова М. С., Зацепина М. И.//Микробиол. журн.— 1977.— № 4.— С. 116—123.

17. Номенклатура ферментов. Рекомендации Международного союза по номенклатуре и классификации ферментов и символам кинетики ферментативных реакций//Под ред. А. Е. Браунштейна.— М., 1979.

18. Паолетти С., Госс С., Ле Пек Ж. Б.//Биохимия.— 1963.— Вып. 4.— С. 647—652.

19. Салганик Р. И., Томсон В. П., Протас Л. К.//Изв. Сиб. отд-я АН СССР.— Сер. биол. наук.— 1963.— № 12.— С. 78—81.

20. Сичко Ж. В.//Журн. невропатол. и психiatr.— 1985.— № 2.— С. 185—189.

21. Цитосерологическая характеристика действия вакцины БУК-628 в сочетании с РНКазой из микроорганизмов//Г. П. Новошинов, И. Л. Шишкина, Л. Л. Беляева и др.//Нуклеазы. Биологическая роль и практическое использование.— Киев, 1985.

22. Шеленков Г. А., Шеленкова С. А. Научн. труды Пермского фармин-та.— 1979.— Вып. 11.— С. 10—12.

23. Baglioni C., Maroney P., Nilsen T. W.//Meth. Enzymol.— 1981.— Vol. 79.— P. 249—257.

24. Floyd-Smith C., Joshie O., Lengyel P.//J. Biol. Chem.— 1982.— Vol. 257.— P. 8584—8587.

25. Klammerth O.//E. Naturforsch.— 1959.— Bd. 146.— S. 76—77.

26. Lewis J. A., Falkoff R.//Meth. Enzymol.— 1981.— Vol. 79.— P. 121—127.

27. Lin Y.-Y., Lin H. C.//Acta Microbiol.— 1964.— Vol. 10.— P. 24—30.

28. Lin Y.-Y., Lin H. C.//Sci. Sin.— 1963.— Vol. 12.— P. 1553—1563.

29. Miller W. E. G., Facke D. et al.//Arch. Virol.— 1980.— Vol. 64.— P. 269—275.

30. Modrzejewske R.//Pol. typ. Pek.— 1976.— Vol. 31.— P. 695—697.

Поступила 19.11.94.

УДК 616.37—085.35

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Г. Ю. Меркурьева

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

Энзимотерапия является интенсивно развивающимся направлением медицины. Наиболее широко ферментные препараты (ФП) применяются как средства заместительной терапии болезней органов пищеварения. Лечебное действие, обусловленное гидролитической активностью входящих в их состав ферментов по отношению к основным пищевым субстратам — белкам, жирам, углеводам, заключается в восполнении дефицита собственных ферментов, образовавшегося вследствие снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы или при неблагоприятных для пищеварения условиях в желудочно-кишечном тракте [1, 3].

Основными показаниями к использованию энзимкомпенсирующих препаратов являются заболевания поджелудочной железы: хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, рак поджелудочной железы, кистозный фиброз, а также панкреозектомия [2, 3, 10]. ФП применяют и после резекции желудка и тонкой кишки, при хроническом

энтерите, заболеваниях печени и желчевыводящих путей, гастрите с секреторной недостаточностью, при симптомах недостаточности пищеварения в пожилом возрасте [3, 4, 6].

Исторически традиционным сырьем для получения препаратов данной группы были порошки экстрактов поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней (порошок панкреатина). Однако в виде порошка панкреатин малоэффективен, обладает неприятным вкусом и запахом, а также неустойчив к воздействию протеолитических ферментов желудочного сока. Применение ряда технологических приемов (таблетирование, нанесение покрытий, капсулирование) позволило улучшить органолептические показатели (внешний вид, цвет, запах) лекарственных форм, содержащих панкреатин, и повысить их устойчивость к неблагоприятному воздействию желудочного сока [14].

Многогранность клинических проявлений энзимопатий и глубина происходящих в организме морфологических изменений потребо-

Ферментные препараты для коррекции пищеварения, разрешенные к применению в России

Препараты	Лекарственные формы	Состав						
		панкреатин	липаза	амилаза	протеаза	гемичеселлюлаза	желчь и ее компоненты	дополнительные компоненты
Дигестал	Д	+				+	+	
Кадистал	Д		+	+	+		+	
Комбизим	Д	+	+	+	+	+		
Креон	К	+	+	+	+			
Мезим-форте	Т	+	+	+	+			
Мензим	Т	+				+	+	
Мексаза	Д	+						Бромелин, дегидрохолевая кислота, хинолинпроизводные
Нео-панпур	Т							
Нигедаза	Т		+	+	+			
Ораза	Г		+					
Панцитрат	К			+				
Панзинорм	Д	+	+	+	+			Трипсин, химопсин, желевая кислота, пепсин, гидрохлориды аминокислот
Панкурмен	Т	+	+	+	+			Экстракт куркумы
Панкреатин	Д, Т, П	+	+	+	+			
Протилаза	К		+	+	+			
Сомилаза	Т			+				Солизим
Солизим	Т		+					
Холензим	Т	+					+	Высушенные слизистые оболочки тонкой кишки
Фестал	Д		+	+	+	+	+	
Энзистал	Д	+						

Примечание. Т — таблетка, Д — драже, К — капсула, П — порошок.

вали создания комплексных препаратов, способных нормализовать желудочное и кишечное пищеварение. Поэтому наряду с панкреатином в состав ФП стали включать желчь и ее компоненты, активирующие процесс гидролиза и ассимиляции липидов; гемичеселлюлазу, расщепляющую клеточные оболочки растительной пищи и уменьшающую за счет этого процессы брожения; протеазы растительного происхождения — бромелин, папаин; антибактериальные препараты, пепсин, витамины и ряд других добавок [1, 5]. Особенно эффективны ферменты растительного происхождения, так как им свойственна большая стабильность, чем панкреатическим ферментам. Так, рН оптимум бромелина (из плодов ананаса) находится в диапазоне значений от 3,0 до 8,0, папаина (из плодов дынного дерева) — от 4,5 до 10,5, что позволяет протеазам проявлять энзиматическую активность в широком диапазоне значений рН желудочного и кишечного содержимого и использовать их в различных лекарственных формах без кислотоустойчивого покрытия [7, 9, 11].

Из цветочной пылки, представляющей природный комплекс биологически активных веществ, выделена ферментная субстанция, обладающая преимущественно инвертазной активностью и не имеющая аналогов в отечественной и зарубежной фармацевтической практике. При проведении клинических испы-

таний препарат показал хорошие результаты в качестве средства заместительной терапии при первичной и вторичной недостаточности дисахаридаз [8].

Новым источником сырья для получения энзимов стала микробиологическая промышленность, поставляющая до 35% всех ФП, реализуемых на современном фармацевтическом рынке. В качестве продуцентов используются 15 видов бактерий, 21 вид плесневых грибов, 4 вида дрожжей. По количеству выделяемых из продуцента ферментов лидируют *Bacillus subtilis*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma viridae* [7, 9, 11].

В последнее время ассортимент энзимных средств, реализуемых в нашей стране, расширился, но преимущественно за счет препаратов, поступающих от зарубежных фирм (см. табл.). Выбор отечественных медикаментов по-прежнему остается ограниченным (нигедаза, ораза, солизим, сомилаза, холензим). Выпускаются они, за исключением оразы, в виде таблетированных лекарственных форм и имеют узкий спектр энзиматической активности, что, безусловно, не может удовлетворить потребности врачей и их пациентов в препаратах данной группы.

Создание комплексных ФП различной направленности фармакологического действия, и перспективы в области их применения зависят от поиска новых источников для получе-

пия энзимов, разработки более эффективных отечественных препаратов, создания лекарственных форм, обладающих лучшей фармакокинетикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев О. А., Чижиков Д. В.//Хим. фарм. журн.—1988.— № 4.— С. 406—410.
2. Бюгер М. М. Панкреатиты.— Новосибирск, 1984.
3. Бурчинский Г. И.//Врач. дело.—1980.— № 9.— С. 15—20.
4. Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в геронтии.— Л., 1987.
5. Валенкевич Л. Н.//Сов. мед.—1987.— № 11.— С. 96—98.
6. Василенко В. Х., Гребенев А. Л. Болез-

ни желудка и двенадцатиперстной кишки.— М., 1981.

7. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник.— М., 1993.

8. Лікарські препарати продуктів бджільництва/О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. С. Смирнова та інші./Фармац. журн.—1991.— № 3.— С. 50—55.

9. Машковский С. М. Лекарственные средства: Пособие для врачей по фармакотерапии. В 2 ч.— Минск, 1988.— Ч. 1—2.

10. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность.— Л., 1989.

11. Чижиков Д. В., Беляев О. А.//Хим.-фармац. пром-сть: Обзор. информ./ЦБНТИ Минмедпром.— М., 1982.— Вып. 4.

Поступила 20.11.94.

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 616.516—07

З. В. Кукулина, Г. И. Суколин, А. М. Никифоров, В. Т. Кукулин (Казань). Показатели активности ферментов и сывороточного белка у больных болезнью Девержи

Этиология и патогенез красного отрубевидного волосяного лишая Девержи до настоящего времени остаются малоизученными.

Среди 46 больных болезнью Девержи, обследованных на предмет обнаружения белка и белковых фракций, были лица мужского (24) и женского (22) пола. Возраст больных варьировал в широких пределах от 5 до 10 лет — 4 человека, от 11 до 15 — 4, от 16 до 30 — 13, от 31 до 40 — 8, от 41 до 50 — 6 и от 51 до 60 — 11. Результаты исследования приведены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 видно, что закономерным является снижение содержания альбумина на 6,39%, альбумино-глобулинового коэффициен-

та на 0,31 и достоверное повышение содержания глобулинов на 6,39%, причем последнее обусловлено за счет α_1 - (на 2,01%), α_2 - (на 3,35%) -глобулиновых фракций. Содержание β - и γ -глобулиновых фракций у больных болезнью Девержи находится в пределах норм.

Активность АЛАТ и АсАТ была изучена у 29 больных, щелочной фосфатазы — у 28. Среди них были лица как мужского (14), так и женского (15) пола. В возрасте от 11 до 15 лет было 4 человека, от 16 до 30 — 6, от 31 до 40 — 6, от 41 до 50 — 3 и от 51 до 60 — 10.

Из табл. 2 видно, что у больных болезнью Девержи имеет место повышение активности щелочной фосфатазы в среднем на 0,25 мкмоль/(с·л).

Содержание общего холестерина и β -липопротеидов определено у 44 больных, распределенных по 3 возрастным группам: от 7 до 17 лет — 7, от 18 до 30 лет — 12, от 31 года

Таблица 1

Содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови у больных болезнью Девержи

Обследованные группы	п	Общий белок, г/л	Альбумин, %	Глобулины, %	Фракции глобулинов				Альбумино-глобулиновый коэф. ф-циент
					α_1	α_2	β	γ	
Больные	46	75,14±0,96 <0,001	50,81±0,54 <0,001	49,19±0,53 <0,001	5,71±0,18 <0,01	10,25±0,26 <0,001	12,90±0,27 >0,05	20,33±0,39 >0,05	1,05±0,02 >0,001
Контроль	30	68,50±0,50	57,19±0,74	42,81±0,83	3,70±0,19	6,90±0,39	12,30±0,41	19,90±0,51	1,36±0,05

Таблица 2

Активности АЛАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и каталазы в сыворотке крови у больных болезнью Девержи

Группы обследованных	АЛАТ, мкмоль/с·л (п=29)	АсАТ, мкмоль/с·л (п=29)	Щелочная фосфатаза, мкмоль/с·л (п=28)	Каталаза, мкат/л (п=7)
Больные	0,55±0,06 P>0,05	0,44±0,04 P>0,05	0,89±0,07 P<0,01	0,47±0,18 P>0,05
Контроль	0,46±0,01	0,35±0,04	0,64±0,05	0,36±0,30

до 45 — 25. Концентрация общего холестерина у больных 3-й группы была достоверно ниже (5,01±0,20 ммоль/л), чем у лиц группы сравнения (5,55±0,09 ммоль/л).

Таким образом, выявленные нами гипоальбуминемия, диспротеинемия и повышенное содержание фермента щелочной фосфатазы у больных красным отрубевидным волосяным лишаем Девержи свидетельствуют о снижении у них функции белковообразования и наличии синдрома воспаления или раздражения ретикулоэндотелиальной системы.

УДОВЛЕТВОРЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ НАСЕЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Я. В. Лавришко, Р. С. Сафиуллин, Л. Х. Галимзянова,
Н. И. Молокович, Н. Н. Муслимова

ГП «Татарстанфармация» (директор — Р. С. Сафиуллин), кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Т. И. Нужнова) Казанского медицинского университета, НПО «Татмединформ» (директор — М. Х. Вахитов), г. Казань

Для улучшения лекарственного обеспечения населения и лечебных учреждений необходимо иметь достаточно полное представление об их потребности в лекарственных средствах, что находится в явной связи с заболеваемостью населения.

Нами изучены статистические данные заболеваемости населения Республики Татарстан с 1990 по 1993 г. Как показал анализ, общее число зарегистрированных заболеваний, в том числе с впервые установленным диагнозом, выросло в 1993 г. соответственно на 7,3% и 6% по сравнению с показателями в 1990 г. (см. табл.). Фактическое количество случаев заболеваний превышает число зарегистрированных случаев по оценкам ориентировочно на 30%, что объясняется их неполной регистрацией.

Число больных, госпитализированных в стационары республики, выросло в 1993 г. на 3,2%, по сравнению с показателем в 1990 г., в то время как население республики за это время увеличилось незначительно — на 1,6%, причем этот рост обеспечивался не за счет естественного прироста, а в основном за счет миграции. Соответственно возросли потребности населения и лечебных учреждений в лекарственных средствах как в целом, так и для лечения отдельных заболеваний. Поэтому следующей задачей нашего исследования являлась оценка степени удовлетворения потребности населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарственных средствах в современных условиях. Для этого нами изучена специальная документация и проанализированы результаты анкетирования ведущих 15 аптек и главных врачей 10 наиболее крупных стационаров Каза-

Динамика случаев заболеваний, зарегистрированных в республике в 1990 и 1993 гг.

Классы и отдельные по- логические формы	Общее количе- ство за- регист- рирован- ных за- болева- ний, темпы при- роста в %	В том числе с диагно- зом, установ- ленным впервые, темпы прироста в %
Всего	7,3	6
в том числе:		
новообразований	1,6	8,1
болезни эндокринной системы:		
сахарный диабет	24,5	43,8
болезни крови и крове- творных органов:	12,5	—26,6
анемия	54,5	87,7
болезни системы крово- обращения:	202	189,7
гипертоническая бо- лезнь, все формы	2,4	12
ишемическая болезнь сердца	19,6	57,2
стенокардия	10,9	33,1
острый инфаркт мио- карда	28,1	17,5
болезни органов дыхания	27,9	27,9
хронические болезни мин- далин и аденоидов	0,5	2,6
болезни органов пищева- рения:	13,7	17,5
язва желудка и двена- дцатиперстной кишки	21,6	29,4
болезни мочеполовой си- стемы:	9,1	28,1
инфекции почек	27,2	37,6
	26,3	37,6

ни. Результаты показали, что ассортимент лекарственных средств в аптеках уменьшился в среднем на 20—30% в 1993—1994 гг. по сравнению с таковым в 1990 г. В целом в лечебных учреждениях прослежена тенденция к предпочтению более дешевых, менее эффективных лекарственных

средств, что может отрицательно сказываться на результатах лечения больных. Не на должном уровне выполняются заказы на следующие фармакологические группы лекарственных средств: мочегонные, нестероидные, противовоспалительные, антигипертензивные и антиангинальные, противодиабетические, железосодержащие, а также лекарственные средства различных фармакологических групп, применяемые для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Произошло значительное увеличение доли оптового товарооборота в общем товарообороте лекарственных средств и изделий медицинского назначения аптек республики. Если в 1990 г. доля оптового товарооборота составляла 42% от общего, то в 1993 г. — уже 57,5%. Общий товарооборот лекарственных средств и изделий медицинского назначения в 1993 г. по сравнению с таковым в 1990 г. увеличился в 142 раза, розничный же — в 105 раз, оптовый — в 191 раз. Эта динамика свидетельству-

ет о снижении в последние годы покупательной способности населения республики в плане приобретения лекарственных средств.

Цены выросли к концу 1993 — началу 1994 гг. в 955 раз по сравнению с фиксированными преysкурantными ценами, действовавшими до 1 января 1992 г. Если вести отсчет времени с конца 1993 — начала 1994 гг., то к августу 1994 г. цены на отечественные лекарственные средства выросли в 2,2 раза, на импортные — в 2,5 раза.

В связи с ростом цен на лекарственные средства увеличились расходы и населения, и лечебных учреждений на приобретение лекарственных средств, однако эти изменения произошли не пропорционально росту цен. Так, потребление лекарственных средств на душу населения в денежном выражении в 1993 г. по сравнению с аналогичным показателем в 1990 г. возросло в 143 раза, а расходы лечебных учреждений по закупке медицинских товаров — в 191 раз.

Поступила 08.02.95.

УДК 614.715:614.1:313.13:616—056.3—053.2/5

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЧАСТОТУ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

А. Г. Шамова, Т. Г. Маланичева, Ф. Ф. Даутов

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав.— проф. А. Г. Шамова)
Казанского медицинского университета,
кафедра общей гигиены (зав.— проф. Ф. Ф. Даутов)
Казанского института усовершенствования врачей*

Аллергические заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста. Наиболее остра проблема изучения распространенности аллергических болезней в крупных городах, где сосредоточено много автотранспорта и промышленных предприятий, загрязняющих окружающую среду вредными веществами.

Учитывая данные ряда авторов [1, 2], согласно которым истинная распространенность аллергозов существенно превышает регистрируемую по обращаемости, мы обследовали 3000 детей в возрасте до 14 лет в четырех жилых зонах г. Казани. Эти зоны различаются количественной и качественной характеристикой загрязнения атмосферного воздуха. Исследование проводили путем подворных

обходов с использованием унифицированных скрининг-анкет и единых диагностических критериев аллергических заболеваний, разработанных НИИ педиатрии РАМН. Степень загрязнения атмосферного воздуха оценивали по данным Госкомгидромета РТ и лаборатории санэпиднадзора г. Казани по условному показателю Р[3].

На территории 1-й зоны расположены предприятия стройиндустрии (комбинат стройматериалов, завод железобетонных изделий) и автомобильная база. Анализ полученных данных в динамике с 1989 по 1992 г. свидетельствует о значительном колебании среднегодовых концентраций вредных примесей в атмосферном воздухе. Так, среднегодовая концентра-

ция оксида углерода упала с 5,8 мг/м³ в 1989 г. до 2,5 мг/м³ в 1992 г. Формальдегид определялся в 1989 г. на уровне 0,067 мг/м³, а в 1992 г. его концентрация снизилась в 2 раза (0,034 мг/м³). Содержание диоксида азота за указанный период возросло с 0,035 до 0,080 мг/м³, диоксида серы — с 0,15 до 0,25 мг/м³, пыли — с 0,31 до 0,45 мг/м³ (содержание двуокиси кремния — до 8%). Наименьшее содержание сажи было выявлено в 1990 г. (0,096 мг/м³), а наибольшее — в 1991 г. (0,178 мг/м³). В связи с тем, что углеводороды определялись на уровне чувствительности метода анализа (следы), в статистическую обработку они не вошли. Степень загрязнения атмосферного воздуха по показателю Р составила в 1-й зоне 20,1.

Во 2-й зоне размещены предприятия машино- и приборостроения (ПО «Казанькомпрессормаш», ПО «Терминал», завод ЭВМ). Анализ данных за четыре года показал, что содержание аммиака в 1992 г. стабилизировалось на уровне 0,06 мг/м³, а в 1989 г. оно составляло 0,79 мг/м³. Содержание оксида углерода в 1990 г. определялось на уровне 16,9 мг/м³, а в 1992 г. оно снизилось до 4,6 мг/м³. Отмечен рост концентраций диоксида азота с 0,031 до 0,125 мг/м³, диоксида серы — с 0,15 до 0,48 мг/м³, пыли — с 0,16 до 0,30 мг/м³. Содержание сажи возросло с 0,10 мг/м³ в 1989 г. до 0,27 мг/м³ в 1991 г. Концентрации ксилола и ацетона всегда были на уровне и ниже допустимых величин. Показатель загрязнения атмосферного воздуха Р в этой зоне составил 14,8.

3-я зона отличается наличием крупной автомагистрали, автомобильного парка и котельной, работающей на газе. Анализ данных в динамике показал увеличение концентрации оксида углерода до 17,6 мг/м³. Содержание формальдегида, наоборот, снизилось с 0,0087 мг/м³ в 1989 г. до 0,003 мг/м³ в 1992 г. Среднегодовые концентрации диоксида азота колебались от 0,027 до 0,13 мг/м³, пыли — от 0,12 до 0,35 мг/м³. Содержание сажи в воздухе изучаемого района возросло с 0,15 мг/м³ в 1989 г. до 0,23 мг/м³ в 1991 г. Бензапирен и свинец, как и в других сравниваемых районах, не обнаружены. Показатель загрязненности атмосферного воздуха Р составил в данной зоне 8,2.

В 4-й, контрольной, зоне, расположенной вдоль берега реки Казанки, не имеется источников промышленных выбросов и крупной автомагистрали. В составе атмосферного воздуха определялись диоксид азота в концентрациях от 0,12 до 0,029 мг/м³, оксид углерода — 2 мг/м³, диоксид серы — 0,04 — 0,05 мг/м³, пыль — 0,10 — 0,15 мг/м³. Все эти загрязняющие атмосферный воздух вещества находились на уровне и ниже допустимых величин. Показатель загрязнения атмосферного воздуха Р составил в этой зоне 1,5.

Результаты исследования, приведенные в табл. 1 — 3 показывают, что частота аллергических заболеваний достоверно различается во всех четырех зонах ($P < 0,05$), увеличиваясь с возрастанием степени загрязнения атмосферного воздуха. Эта тенденция характерна для всех выделенных возрастных групп, причем с увеличением степени загрязнения атмосферы возрастает доля детей раннего возраста, особенно в 1-й зоне ($P < 0,05$). Доля детей с аллергией, проживающих с рождения в одной зоне, в 1-й зоне составляет 75,1%, во 2-й — 72,9, в 3-й — 68,4%, в контрольной — 66,2%.

Среди мальчиков заболеваемость в загрязненных зонах выше, чем среди девочек ($P < 0,05$), а в контрольной зоне эта разница недостоверна.

Преобладающей формой аллергических заболеваний во всех изучаемых зонах являются аллергодерматозы ($P < 0,001$), причем между 1 и 2-й зоной не выявлено статистически значимых различий, а в 3-й и контрольной зонах заболеваемость этой формой достоверно ниже ($P < 0,001$).

Частота респираторных аллергозов преобладает в 1-й, наиболее загрязненной зоне ($P < 0,01$). Между 2-й, 3-й и контрольной зонами достоверных различий не обнаружено ($P > 0,05$). Имеются различия в клинической структуре респираторных аллергозов. Бронхиальная астма чаще определяется в 1-й зоне (59,6%; $P < 0,05$).

Распространенность экссудативно-катарального диатеза достоверно различается во всех четырех зонах ($P < 0,05$), возрастая с увеличением показателя Р, и является наибольшей в 1-й зоне. Лекарственная аллергия достоверно чаще встречается в 1 и 2-й

Изменение частоты аллергических заболеваний у детей в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха

Наблюдаемые зоны	Показатель Р	Число осматриваемых детей	Число детей с аллергиями		Достоверность различий
			абс.	$M \pm m, \%$	
1-я	20,1	846	377	$445,6 \pm 34,4$	P 1,2 <0,05
2-я	14,8	847	377	$397,8 \pm 32,9$	P 1,3 <0,001
3-я	8,2	907	213	$234,8 \pm 27,5$	P 1,4 <0,001
4-я	1,5	400	71	$177,5 \pm 37,4$	P 2,3 <0,001
					P 2,4 <0,001
					P 3,4 <0,001

Таблица 2

Возрастная и половая структура аллергозов у детей в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха (%)

Наблюдаемые зоны	Возраст, лет						Пол	
	до 3		3-7		7-14		мальчики	девочки
	А	В	А	В	А	В		
2-я	49,4	59,1	42,3	25,4	34,1	14,8	48,7	40,2
1-я	42,6	51,6	40,0	25,5	34,0	22,8	43,3	36,4
3-я	33,1	49,7	26,4	21,6	15,1	28,5	26,5	20,7
4-я	23,8	40,9	15,5	23,9	15,0	35,2	19,3	15,9

Примечание. А — доля больных детей данного возраста среди всего детского населения зоны, В — доля детей данного возраста среди больных аллергией.

Таблица 3

Заболееваемость клиническими формами аллергозов у детей, проживающих в загрязненных зонах (%)

Наблюдаемые зоны	Заболееваемость аллергодерматозами	Заболееваемость респираторными аллергиями	Заболееваемость лекарственной аллергией	Частота экссудативно-катарального диатеза
1-я	$202,1 \pm 27,0$	$53,2 \pm 15,1$	$47,2 \pm 14,3$	$107,0 \pm 20,8$
2-я	$217,2 \pm 27,7$	$23,6 \pm 10,2$	$50,7 \pm 14,7$	$77,9 \pm 18,0$
3-я	$126,7 \pm 21,6$	$13,2 \pm 7,4$	$26,4 \pm 10,4$	$37,4 \pm 12,3$
4-я	$77,5 \pm 26,2$	$10,0 \pm 9,7$	$15,0 \pm 11,9$	$27,5 \pm 10,6$

зонах ($P < 0,05$). Существенных различий между 3-й и контрольной зоной не выявлено.

Обнаружена корреляция между показателем Р и частотой аллергических заболеваний ($P < 0,05$), относительным числом детей раннего возраста ($P < 0,05$), долей больных детей, проживающих в данной зоне с рождения ($P < 0,01$), а также частотой экссудативно-катарального диатеза ($P < 0,05$).

Таким образом, повышение степени загрязнения атмосферного воздуха вредными веществами приводит к

росту частоты аллергических заболеваний у детей. Наибольшее воздействие загрязнения атмосферы оказывают на заболееваемость респираторными аллергиями. Их частота в 5,3 раза выше в 1-й зоне, чем в контрольной. Это, вероятно, связано с тем, что именно дыхательные пути, в первую очередь, страдают от повышенных концентраций вредных веществ. Атмосферные загрязнения оказывают наиболее сильное алергизирующее воздействие на детей раннего возраста: в более загрязненных районах

больше детей с ранней реализацией аллергически измененной реактивности (экссудативно-катаральным диатезом), а среди больных аллергией больше детей в возрасте до трех лет и тех, которые проживают в данном районе с рождения. Можно предположить, что развитию аллергических заболеваний вследствие атмосферных загрязнений способствует не столько длительность проживания в зоне загрязнения, сколько проживание там в раннем детском возрасте. Это, возможно, обусловлено внутриутробной сенсбилизацией плода, большей чувствительностью детского организма к воздействию вредных веществ в атмосферном воздухе, а также влиянием их на иммунную систему, находящуюся в стадии становления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеенко Н. В., Ефимова А. А., Бала-

болкин И. И., Губернский Ю. Д. // Педиатрия.— 1990.— № 5.— С. 10—14.

2. Адо А. Д. Общая аллергия.— М., 1978.

3. Пинигин М. А. Основные направления и пути прогнозирования в области гигиены атмосферного воздуха.— Методические и теоретические вопросы гигиены атмосферного воздуха.— М., 1976.

Поступила 19.10.93.

EFFECT OF ECOLOGIC FACTORS ON THE ALLERGIC DISEASES FREQUENCY IN CHILDREN

A. G. Shamova, T. G. Malanicheva,
F. F. Dautov

Summary

As many as 3000 children aged up to 14 living in four habitable zones of Kazan differing in quantitative and qualitative characteristics of air pollution are examined. The reliable correlation between air pollution index (P) and allergic diseases rate, relative number of children of early age, number of sick children living in the given zone from the birth and exudative catarrhal diathesis rate is established.

Поступила 19.10.93.

УДК 614.715:614.1:313.13:616—053.2/5

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕФТЕДОБЫВАЮЩИХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

А. В. Иванов, А. П. Пигалов

Кафедра коммунальной гигиены (зав.— член-корр. АНТ, проф. М. М. Гимадеев),
кафедра поликлинической педиатрии (зав.— проф. А. П. Пигалов)
Казанского медицинского университета

Нефтедобывающие районы Республики Татарстан характеризуются антропогенной нагрузкой и напряженной экологической обстановкой. Известно, что качество среды обитания, климатические условия, генетические и социально-биологические факторы оказывают существенное влияние на формирование здоровья детей. Если генетические и биологические факторы имеют значения преимущественно в пре- и интранатальный периоды жизни, то социальные, климатические и экологические остаются доминирующими на протяжении всей жизни, оказывая воздействие на гомеостаз организма, нарушая равновесие между ним и средой обитания.

Исходя из этого было изучено состояние здоровья детей в возрасте от 7 до 14 лет, проживающих в четырех нефтедобывающих районах юго-вос-

точного региона Республики Татарстан, в зависимости от природно-климатических условий и степени загрязнения атмосферного воздуха.

Здоровье детей оценивали комплексно по показателям физического и нервно-психического развития, степени резистентности организма по уровню острой заболеваемости детей, состоянию естественных факторов защиты организма (лизоцим слюны), функциональному состоянию органов и систем, наличию хронических заболеваний. О природно-климатических условиях судили по величине биометеорологического показателя жесткости погоды [3], величине климатического комфорта [4], степени загрязнения атмосферного воздуха по условному показателю Р [1] и методу балльной оценки [2].

Величина комфортности климата

колебалась от 1,6 до 4,2 и зависела от направления ветра и времени года. Наибольшей она была при северо-западном направлении ветра в летнее время, а наименьшей — в зимнее время, что вполне согласуется с величиной биометеорологического показателя жесткости погоды.

Рассеивание загрязняющих веществ в атмосфере зависело не только от количества выбросов, но и от природно-климатических условий. Для рассеивания сероводорода, диоксида серы, углеводородов в атмосфере более благоприятные условия были в летний период года. Об этом свидетельствует количество положительных проб воздуха на содержание этих веществ в разное время года (в%). Так, летом в атмосферном воздухе Альметьевского района было зарегистрировано 45,6% таких проб, в Азнакаевском — 46,3%, в Лениногорском — 40,6%, в Бугульминском — 29,6%, из них с превышением максимально разовой предельно допустимой концентрации (ПДК)

соответственно 13,5%, 11,6%, 18,8%, 5,7%. В зимнее время доля положительных проб по содержанию этих же загрязняющих веществ в воздушном бассейне районов была выше: в Альметьевском — 51,4%, Азнакаевском — 48,9%, Лениногорском — 53,5%, Бугульминском — 31,6%, в том числе с превышением ПДК соответственно 17,8%, 16,9%, 24,5%, 12,5%.

Изучение степени загрязнения атмосферного воздуха за последние 8 лет позволило отметить две тенденции (табл. 1).

Во-первых, во всех четырех районах наблюдается снижение степени загрязнения атмосферного воздуха как по условному показателю Р, так и в баллах, что обусловлено совершенствованием технологии и снижением добычи нефти, а также сокращением других видов производств. Во-вторых, наиболее загрязненным остается воздушный бассейн Лениногорского района.

Таблица 1

Степень загрязнения атмосферного воздуха в нефтедобывающих районах

Районы	Условный показатель Р				Баллы			
	1985 г.	1990 г.	1992 г.	1993 г.	1985 г.	1990 г.	1992 г.	1993 г.
Альметьевский	9,6	5,0	3,8	2,5	31,8	27,5	21,6	20,0
Азнакаевский	8,2	6,0	3,2	2,6	34,0	26,2	19,4	18,6
Лениногорский	11,6	5,2	3,9	3,0	37,3	29,6	23,0	22,1
Бугульминский	7,8	4,3	2,4	2,2	24,6	17,8	13,7	11,4

Таблица 2

Анализ физического развития показал, что детей с гармоничным развитием в четырех нефтедобывающих районах было меньше, чем в целом по юго-восточному региону Республики Татарстан. Если число детей с гармоничным развитием в регионе составляло 25,6 — 41,4%, то в Альметьевском районе — 21,4 — 37,6%, в Азнакаевском — 20,8 — 36,8%, в Лениногорском — 19,8 — 35,6% ($P < 0,05$).

Показатели острой респираторной заболеваемости детей в целом в четырех районах были выше, чем во всем юго-восточном регионе ($P < 0,05$). Наиболее высоки они оказались в Лениногорском районе (табл. 2).

Кроме того, среди детей этих районов чаще регистрировались заболевания органов дыхания, эндокринной системы и обмена веществ, которые

Заболеваемость детей гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) на 1000 детей ($M \pm m$)

Районы	Грипп	ОРВИ
Альметьевский	52,3 $\pm$ 7,9	186,4 $\pm$ 14,5
Азнакаевский	44,6 $\pm$ 8,1	192,6 $\pm$ 10,3
Лениногорский	54,8 $\pm$ 7,1	214,8 $\pm$ 9,6
Бугульминский	41,4 $\pm$ 6,3	174,3 $\pm$ 9,0
Среднее по 8 юго-восточным районам (регион)	35,6 $\pm$ 5,2	168,4 $\pm$ 9,0
$P_5 < P_1; P_2; P_3; P_4$	$< P_3$	$< P_3$

коррелировали со степенью загрязнения атмосферного воздуха ($r = +0,84$; $r = +0,54$). Уровни нервно-психического развития по показателям школьной успеваемости у детей этих районов различались незначительно.

Активность лизоцима слюны у детей четырех районов оказалась ниже, чем в среднем по региону ($P < 0,05$), особенно у мальчиков и девочек Лениногорского района ($P < 0,05$; см. табл. 3).

Таблица 3

Активность лизоцима слюны у детей (в %)

Районы	Девочки		Мальчики	
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$
Альметьевский	246	$62,8 \pm 4,6$	278	$60,2 \pm 5,1$
Азнакаевский	190	$68,3 \pm 5,1$	223	$64,0 \pm 3,6$
Лениногорский	58	$59,1 \pm 4,0$	66	$55,2 \pm 3,4$
Бугульминский	62	$69,3 \pm 6,0$	67	$64,0 \pm 4,2$
В среднем по 8 юго-восточным районам (регион)	744	$71,9 \pm 3,0$	834	$70,4 \pm 4,5$
$P_5 < P_1; P_2; P_3; P_4$	$< P_3$		$< P_3$	

Приведенные данные свидетельствуют о том, что экологическая обстановка в четырех районах Республики Татарстан, обусловленная присутствием в атмосферном воздухе химических компонентов нефтедобычи, снижает защитные способности организма детей, приводит к увеличению заболеваемости и задержке физического развития.

УДК 616.5+616.97(079.5)

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ АНКЕТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕТИ

Е. В. Файзуллина, А. Н. Галиуллин, Р. З. Закиев, Р. Ф. Гизатуллин

Кафедра дерматовенерологии (зав.— доц. Р. З. Закиев),
кафедра социальной медицины и организации здравоохранения
(зав.— проф. А. Н. Галиуллин) Казанского медицинского университета

При переходе здравоохранения к новым экономическим методам хозяйствования и к страховой медицине возрастает актуальность оценки деятельности лечебно-профилактических учреждений с точки зрения больного. В доступной нам литературе в области дерматовенерологии публикаций, посвященных социальному мониторингу, почти нет [1, 6]. Одним из критериев качества работы лечебно-профилактических учреждений является оценка деятельности врача. В связи с этим заметную роль стали играть результаты опросов больных в конкретных условиях, сравнительно хорошо коррелирующие с оценкой, по-

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные инструктивно-методические указания по оценке степени загрязнения атмосферного воздуха. № 1566 — 76. — Москва, 1977.
2. Гончарук Е. И., Вороненко Ю. В., Марценюк Н. И. Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения. — Киев, 1989.
3. Методические рекомендации по изучению здоровья населения в связи с экономико-географическими особенностями региона. — М., 1987.
4. Шандала М. Г., Звиняцковский Я. И. Окружающая среда и здоровье населения. — Киев, 1988.

Поступила 29.03.94.

SOME CHARACTERISTICS OF THE HEALTH STATE IN CHILDREN LIVING IN OIL-EXTRACTING REGIONS OF TATARSTAN REPUBLIC

A. V. Ivanov, A. P. Pigalov

Summary

In four regions of Tatarstan Republik with intensive oil-extracting industry the air pollution negatively affects the physical development and external respiration function, suppresses the saliva lysozyme activity, increases the acute respiratory and somatic sickness rate in children. Natural factors in winter period promote the pollution products accumulation in atmosphere near the earth surface.

лучаемой другими, более объективными методами [5].

Таким образом, удовлетворенность населения оказываемой медицинской помощью является важным фактором при оценке конечного результата деятельности в здравоохранении [4]. Показатель удовлетворенности измеряется процентным распределением опрошенных по степени разрыва между запросами человека и его реальным положением.

Проведено медико-социальное анкетирование 1130 пациентов амбулаторно-поликлинических дерматовенерологических учреждений Казани, Чистополя, Буинска, Йошкар-Олы, а также

тех пациентов, которые были госпитализированы в стационар Республиканского кожно-венерологического диспансера г. Казани с направлением из поликлиники (1991—1993 гг.). Выбор городов, расположенных в регионе Среднего Поволжья, определялся сходными климато-географическими характеристиками, экономическими особенностями, доступностью дерматовенерологической помощи.

Среди анкетированных было 44,7% мужчин и 55,3% женщин. Возраст опрошенных широко варьировал: до 14 лет — 3,6%, от 15 до 19 лет — 16,3%, от 20 до 29 — 38,3%, от 30 до 39 — 14,8%, от 40 до 49 — 12,8%, от 50 до 59 — 8,7%, 60 лет и более — 5,5% больных. Установлено, что оказываемой специализированной дерматовенерологической помощью удовлетворены 86% пациентов.

При исследовании взаимосвязи между уровнем образования пациентов и степенью их удовлетворенности работой врача-специалиста нами было выяснено, что частота этой связи среди лиц с начальным и неполным средним образованием варьирует от 90,2% до 92,0%, среди лиц с неоконченным высшим и высшим образованием — от 78,1% до 85,5%.

По материалам опроса, 14,5—21,9% анкетированных, недовольных работой врача, оказались среди лиц с высшим и неоконченным высшим образованием. Вероятно, с ростом уровня образования и санитарной культуры у этой части населения возрастает потребность в более качественном медицинском обслуживании.

В социологическом исследовании важным представляется вопрос оценки пациентами собственного здоровья [3]. Самооценка здоровья обратившихся в дерматовенерологическое учреждение позволяет установить, насколько значимым для работников различных профессиональных групп является их собственное здоровье. Это поможет врачам строить свои взаимоотношения с представителями той или иной специальности. 88,8% обратившихся были удовлетворены состоянием своего здоровья. Наиболее высокая доля таких лиц среди работников здравоохранения (95,1%). Больше всего недовольных среди работающих в машиностроительной от-

расли (14,5%) и в сельском хозяйстве (14,3%).

Данные о состоянии здоровья пациентов, работающих в различных отраслях народного хозяйства, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Самооценка здоровья пациентами, которые обращались в дерматовенерологические амбулаторно-поликлинические учреждения в 1991—1993 гг. (%)

Отрасли народного хозяйства	Самооценка здоровья		
	удовл.	неудовл.	всего
Химическая и нефтехимическая	88,5	11,5	100,0
Машиностроение и металлообработка	85,5	14,5	100,0
Легкая промышленность	88,7	11,3	100,0
Капитальное строительство	91,2	8,8	100,0
Транспорт и связь	88,0	12,0	100,0
Здравоохранение	95,1	4,9	100,0
Образование, культура, наука	91,8	8,2	100,0
Сельское хозяйство	85,7	14,3	100,0
Сфера обслуживания	85,9	14,1	100,0
Прочие отрасли	82,5	17,5	100,0
Всего	88,8	11,2	100,0

В нашем исследовании мы сделали попытку выяснить структуру ответов пациентов по причинам обращаемости в дерматовенерологические учреждения с учетом пола и семейного положения. Остается бесспорным тот факт, что процент лиц, предполагающих у себя кожное заболевание, выше у семейных пациентов, и наоборот, 72,5% мужчин и 70,8% женщин, не имеющих семьи, обратились к врачу по поводу подозрения на заболевание венерического происхождения. Высока доля лиц (69,2%), обратившихся по поводу предполагаемой часотки, среди мужчин без семьи.

По поводу псориаза чаще всего обращаются мужчины. По нашим данным, 61,5% мужчин предполагают, что у них псориаз или они, действительно, страдают этим заболеванием.

На приеме к врачу преобладают лица, имеющие незначительные изменения на коже, длительно же болеющих хроническими рецидивирующими дерматозами (6 мес и более) — 12,8% (табл. 2). Кожные заболевания — это часто видимые косметические

Таблица 2

Распределение пациентов с учетом пола и продолжительности заболевания, по поводу которого они обратились в амбулаторное учреждение (%)

Продолжительность заболевания	Пол		
	мужчины	женщины	оба пола
До 3 дней	13,5	17,4	15,7
4—6 дней	15,2	15,2	15,2
7—10 дней	24,6	15,8	19,7
11 дней—1 мес	16,4	15,7	16,0
1—2 мес	7,3	13,3	10,6
2—3 мес	6,9	6,0	6,5
3—6 мес	4,3	3,0	3,5
более 6 мес	11,8	13,6	12,8
Всего	100,0	100,0	100,0

Таблица 3

Состав респондентов по причинам обращаемости в дерматовенерологическое учреждение с учетом самооценки здоровья (%)

Причины обращаемости	Самооценка здоровья		
	удовл.	неудовл.	всего
Неэффективность предшествовавшего самолечения	21,4	26,9	22,2
Советы соседей, знакомых	8,4	5,3	8,0
Необходимость получения справок	7,0	4,2	6,6
Косметические недостатки	8,3	5,3	7,9
Зуд	23,0	19,7	22,5
Жжение, болезненность	10,7	14,8	11,4
Необходимость консультативной помощи	11,0	8,5	10,7
Необходимость оформления листка нетрудоспособности	2,3	2,6	2,3
Оформление во ВТЭК	0,3	4,2	0,7
Другие причины	7,6	8,5	7,7
Всего	100,0	100,0	100,0

недостатки. Больные постоянно акцентируют на них свое внимание, нередко о видимых дефектах напоминают им и окружающие, потому в 19,7% случаев заболевшие обращаются к врачу в первые 7—10 дней с момента начала болезни.

Нами были исследованы причины обращаемости в дерматовенерологическое учреждение пациентов с учетом самооценки здоровья (табл. 3). Основными причинами являлись зуд, возникший у пациентов в связи с заболеванием (в 22,5% случаев), и неэффективность предшествующего самостоятельного лечения (22,2%). На наш взгляд, лица, небрежно относящиеся к своему здоровью и в то же время неудовлетворенные его состоянием, длительно занимаются самолечением, игнорируя дерматовенерологические учреждения из-за ложного чувства стыда, что во многих случаях способствует хронизации патологического процесса [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В. П. Некоторые данные по эпидемиологии гонорей.— Суздаль — Владимир, 1983.
2. Гольдштейн А. М., Ткач В. Е. Методы и методики обследования больных кожными и венерическими заболеваниями.— Киев, 1987.
3. Горбичук В. Г., Бунь Н. А., Яхно Г. Г., Логинов А. Н.//Сов. здравоохран.— 1990.— № 8.— С. 19—23.
4. Лисицын Ю. П., Отдельнова К. А.//Здравоохран. Российской Федерации.— 1990.— № 11.— С. 3—9.
5. Миняев В. А., Гусев О. А., Вишняков Н. И. и др.//Здравоохран. Российской Федерации.— 1990.— № 6.— С. 18—21.
6. Федоренко А. Е., Коляденко В. Г.//Вестн. дерматол. и венерол.— 1990.— № 10.— С. 26—31.

Поступила 19.12.93.

MEDICOSOCIAL QUESTIONNAIRE OF PATIENTS OF DERMATOVENEROLOGIC POLYCLINIC SYSTEM

E. V. Faizullina, A. N. Galiullina, R. Z. Zakiev, R. F. Gizatullin

Summary

The population opinion on the medical service quality, the problems of estimation of the health by various professional groups of patients, as well as the structure of their answers for the reasons of seeking help in dermatovenerologic hospitals with regard to sex and family status are studied. The results obtained may be used in day-to-day practical activity of dermatovenerologic service.

МАТЕРИАЛЫ К ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА И ИЕРСИНИОЗА

И. З. Мухутдинов, Н. Ф. Амфитеатрова, Н. М. Хакимов,
Д. Ш. Еналеева, Э. В. Горловская, В. М. Чернов, М. А. Осипов,
Л. К. Цукерман, М. И. Хакимова

Кафедра эпидемиологии (зав.— доц. И. З. Мухутдинов), кафедра микробиологии (зав.— доц. Н. Н. Амерханова), кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. Ш. Еналеева) Казанского медицинского университета, Институт биологии (директор— проф. В. Д. Федотов)

Казанского научного центра РАН, Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (главврач — Р. М. Шигапов) РТ, Центр санитарно-эпидемиологического надзора (главврач — Г. А. Григорьев) Республики Марий Эл, инфекционная больница № 2 (главврач — А. Ш. Зайнутдинов), г. Казань

Профилактика заболеваний, вызываемых *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica*, в настоящее время является одной из актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. Несмотря на предпринимаемые усилия по предупреждению возникновения этих болезней, начиная с 60-х годов нашего века заболеваемость людей псевдотуберкулезом и иерсиниозом неуклонно растет и составляет на различных территориях от 6 до 200 случаев на 100 тысяч населения [2, 5, 7, 8].

Одной из причин низкой эффективности проводимых профилактических мероприятий является, по-видимому, недостаточная изученность эпидемиологии данных заболеваний, в частности вопроса о резервуаре и источниках инфекции. В последнее время наряду с зоонозной концепцией природы этих болезней, в которой основное значение в качестве резервуара инфекции отводилось синантропным грызунам, появились сапронозная [6] и протозоная [1] теории псевдотуберкулеза, признающие соответственно почву и простейшие микроорганизмы источниками инфекции для человека. Несмотря на то что при заболеваниях, вызываемых *Y. enterocolitica*, роль сельскохозяйственных и домашних животных в заражении доказана и не вызывает сомнений, при псевдотуберкулезе этот вопрос остается недостаточно изученным.

Целью исследований являлось установление эпидемиологической значимости отдельных источников и факторов передачи псевдотуберкулеза

и иерсиниоза и встречаемости возбудителей этих заболеваний при исследовании различных источников.

У поступивших в детские и взрослые инфекционные стационары больных с клиническими проявлениями ОКИ, неясной клиникой болезни и подозрением на псевдотуберкулез и иерсиниоз, а также у клинически здоровых работников различных цехов мясокомбината исследовали пробы кала (629) и носоглоточной слизи (169). У сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот — 169, свиньи — 96) и грызунов (57) бактериологическому анализу подвергали образцы паренхиматозных органов, лимфоузлы, кровь, кал, а у дойных коров — смывы с вымени (17). Кроме того, исследовали пробы пищевых продуктов и кормов сельскохозяйственных животных (1180), пробы объектов окружающей среды (122): речной воды, почвы и смывов с оборудования пищевых блоков общественного питания. Материалом для бактериологического исследования служили также культуры микроорганизмов, присылавшиеся бактериологическими лабораториями для идентификации, и 19 штаммов иерсиний, предоставленных ЦНИИЭ и ВНИВИ. Отбор проб и бактериологические исследования выполняли согласно методическим рекомендациям. Серологическое типирование штаммов иерсиний проводили в реакции агглютинации (РА) с сыворотками к псевдотуберкулезному микробу 1 и 3 сероваров и к возбудителю иерсиниоза сероваров 03; 05,27; 06,30; 08 и 09, полученных из ЦНИИЭ.

Плазмиды из клеток иерсиний были выделены «щелочным» методом [4]. Разделений плазмидной ДНК и определение ее молекулярной массы производили при электрофорезе в 0,8%-ном агарозном геле [3]. В качестве маркера использовали нативный и расщепленный эндонуклеазой Pst I фaг λ и нативную хлоропластную ДНК гороха *Pisum sativum*, предоставленные Институтом биологии Казанского научного центра РАН. Присутствие плазмиды вирулентности rYV в штаммах иерсиний было дополнительно проверено тестированием культур на способность к ауто-агглютинации (AA) и кальций (Ca^{2+})-зависимость.

В результате проведенных микробиологических исследований было установлено, что бактерии рода *Yersinia* обнаружены во всех изучавшихся объектах (см. табл.). Всего было выделено и исследовано 168 штаммов иерсиний, в том числе 72 культуры *Y. pseudotuberculosis*, 70 — *Y. enterocolitica* и 26 «новых» видов рода *Yersinia*: *Yersinia kristensenii*, *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia intermedia*. Поскольку этиологическая роль при ОКИ доказана не для всех видов иерсиний и био- и сероваров возбудителя иерсиниоза, при определении значимости отдельных источников и факторов передачи мы не учитывали случаи выделения салицинополюжительных штаммов возбудителя иерсиниоза I биовара, а при отсутствии данных о принадлежности к какому-либо биовару — серовара 06,30, а также *Y. kristensenii*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*. Кроме того, мы принимали во внимание наличие или отсутствие в штаммах иерсиний внехромосомных факторов патогенности — плазмид rYV и pVM 82.

Как видно из данных, представленных в таблице, при исследовании теплокровных организмов возбудители псевдотуберкулеза наиболее часто обнаруживались в паренхиматозных органах павших и забитых сельскохозяйственных животных (8,0%), затем — в кале больных ОКИ людей (2,8%) и клинически здоровых сельскохозяйственных животных (2,1%). Из материала от клинически здоровых людей и грызунов данные микроорганизмы изолированы не были. Высе-

ваемость возбудителя псевдотуберкулеза из кала больных ОКИ людей была достоверно выше, чем у клинически здоровых людей, сельскохозяйственных животных, грызунов, из овощей и смывов со столового инвентаря предприятий общественного питания, и уступала лишь высеваемости штаммов псевдотуберкулезного микроба из паренхиматозных органов павших или забитых сельскохозяйственных животных эпизоотически неблагополучных ферм. Частота обнаружения псевдотуберкулезного микроба в объектах окружающей среды составляла 5,8%, однако штаммы, выделенные из речной воды и почвы, обладали меньшей патогенностью, чем культуры псевдотуберкулезного микроба, изолированные от больных людей и сельскохозяйственных животных, поскольку ни один из них не имел плазмиды rYV.

Среди факторов передачи псевдотуберкулезной инфекции человеку наибольшая обсемененность возбудителем псевдотуберкулеза была установлена в продуктах питания животного происхождения (6,1%), в частности в сыром (10,0%) и пастеризованном (5,0%) молоке. При исследовании овощей частота контаминации проб моркови составила 2,4%, репчатого лука — 0,5%, в среднем для овощей и фруктов — 0,3%. Штаммы псевдотуберкулезного микроба, выделенные из молока, чаще, чем культуры, изолированные из овощей, содержали одновременно две плазмиды патогенности rYV и pVM 82 ($P < 0,05$), что свидетельствовало об их более высокой патогенности.

Исследование кормов, отобранных на животноводческих фермах, показало, что частота обнаружения возбудителя псевдотуберкулеза составляла в них 6,1%, в том числе в пробах кормовой свеклы — 8,0%, силоса — 1,4% и соломы — 1,1%. Более высокая высеваемость псевдотуберкулезного микроба из кормов по сравнению с овощами и фруктами, служащими пищей для человека, вызвана, по-видимому, прямой контаминацией указанных объектов выделениями животных.

Анализ частоты встречаемости клинически значимых био- и сероваров возбудителя иерсиниоза у теплокровных организмов показал, что высеваемость данных микроорганизмов

Высеваемость иерсиний из различных источников

Объекты и материалы исследования	Количество проб	Количество выделенных штаммов (абс.)/высеваемость (%)										Y. kristensenii, Y. frederiksenii, Y. intermedia
		всего	всего патогенных	Y. pseudotuberculosis			Y. enterocolitica					
				всего	содержащие		всего	2-4 биовара		1 биовара		
					pYV	pYV pVM 82		всего	имели pYV	всего	имели pYV	
Больные ОКИ:												
кал культуры микробов, выделенные из кала	607*	34/5,6	28/4,6	17/2,8	4/0,7	4/0,7	14/2,3	11/1,8	7/1,2	3/0,5	0/0	3/0,5
Здоровые люди	264	41/15,5	30/11,4	22/8,3	5/1,9	4/1,5	9/3,4	9/3,4	2/0,8	0/0	0/0	10/3,8
носоглоточная слизь	165*	8/4,8	3/1,8	0/0	0/0	0/0	5/3,0	3/1,8	1/0,6	2/1,2	н. и.	3/1,8
кал	22	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Павшие, забытые сельскохозяйственные животные; культуры микробов, выделенные из внутренних органов	176*	24/13,6	22/12,5	14/8,0***	3/1,7	4/2,3	9/5,1***	7/4,0	4/2,3***	2/1,1	0/0	2/0,5
Клинически здоровые сельскохозяйственные животные:	97	7/7,2	5/5,2	2/2,1	н. и.	н. и.	3/3,1	3/3,1	1/2,1	0/0	0/0	2/2,1
внутренние органы	45**	2/4,4	1/2,2	0/0	0/0	0/0	1/2,2	1/2,2	1/2,2	0/0	0/0	1/2,2
соски вымени дойных коров	17**	1/5,9	1/5,9	1/5,9	н. и.	н. и.	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
кал	35	4/11,5	3/8,6	1/2,9	н. и.	н. и.	2/5,7	2/5,7	н. и.	0/0	0/0	1/2,9
Грызуны	57**	3/5,3	1/1,8	0/0	0/0	0/0	3/5,3	1/1,8	1/1,8	2/3,5	1/1,8	0/0
Продукты питания животного происхождения	33	7/21,2	5/15,2	2/6,1	1/3,0	4/3,0	4/12,1	3/9,1	0/0	1/3,0	н. и.	1/3,0
молоко пастеризованное	20	3/15,0	2/10,0	1/5,0	0/0	1/5,0	1/5,0	1/5,0	0/0	0/0	0/0	1/5,0
молоко сырое	10	3/30,0	2/20,0	1/10,0	0/0	1/100	2/20,0	1/10,0	0/0	1/10,0	н. и.	0/0
Фарш колбасный сырой	3	1/33,3	1/33,3	0/0	0/0	0/0	1/33,3	1/33,3	0/0	0/0	0/0	0/0
Продукты питания растительного происхождения	1015	11/1,1	5/0,5	3/0,3	1/0,1	0/0	6/0,6	2/0,2	0/0	4/0,4	1/0,1	2/0,2
лук репчатый	210	4/1,9	1/0,5	1/0,5	0/0	0/0	3/1,4	0/0	0/0	3/1,4	0/0	0/0
свекла столовая	45	1/2,2	1/2,2	0/0	0/0	0/0	1/2,2	1/2,2	0/0	0/0	0/0	0/0
морковь	84	4/4,8	2/2,4	2/2,4	1/1,2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2,4
капуста	234	1/0,4	1/0,4	0/0	0/0	0/0	1/0,4	1/0,4	0/0	0/0	0/0	0/0
другие овощи и фрукты	442	1/0,2	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0,2	0/0	0/0	1/0,2	1/0,2	0/0
отобранные в овощехранилище	934	11/1,1	5/0,5	3/0,3	1/0,1	0/0	6/0,6	2/0,2	0/0	4/0,4	1/0,1	0/0
в «частном секторе»	81	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Корма сельскохозяйственных животных	132	17/12,9	11/8,3	8/6,1	2/1,5	4/3,0	8/6,1	3/2,3	1/0,8	5/3,8	1/0,7	1/0,7
свекла	25	2/8,0	2/8,0	2/8,0	0/0	1/4,0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
кормовая	44	13/29,6	8/18,2	5/11,4	1/2,3	3/6,8	7/15,9	3/6,8	1/2,3	4/9,1	1/2,3	1/2,3
силос	64	2/3,2	1/1,6	1/1,6	1/1,6	0/0	1/1,6	0/0	0/0	1/1,6	0/0	0/0
другие корма												
Окружающая среда	69	12/17,3	6/8,7	4/5,8	0/0	0/0	5/7,2	2/2,9	0/0	3/4,3	0/0	3/4,3
вода речная	14	2/14,2	1/7,1	1/7,1	0/0	0/0	1/7,1	0/0	0/0	1/7,1	0/0	0/0
вода питьевая	21	1/4,8	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/4,8
почва	34	7/20,4	5/14,7	3/8,8	0/0	0/0	4/11,8	2/5,9	0/0	2/5,9	0/0	0/0
Предприятия общественного питания, столовый инвентарь	53	4/7,6	3/5,7	0/0	0/0	0/0	4/7,6	3/5,7	2/3,8	1/1,9	0/0	0/0
Итого:	2690	168/6,2	118/4,4	72/2,7	16/0,6	17/0,7	70/2,6	47/1,7	19/0,7	23/0,9	4/0,2	26/1,0

Примечание. * число обследованных людей, ** число обследованных животных, *** включая штаммы, полученные из ВНИВИ, н. и. — признак не изучен.

у человека и сельскохозяйственных животных статистически не различалась. Частота обнаружения бактерий имела тенденцию к повышению при исследовании паренхиматозных органов больных, вынужденно убитых и павших сельскохозяйственных животных эпизоотически неблагополучных ферм (4,0%) по сравнению с таковой у здоровых животных (3,1%), здоровых и больных ОКИ людей и грызунов (по 0,8%). Одинаковая частота обнаружения 2—4 биоваров *Y. enterocolitica* при исследовании кала больных ОКИ людей и носоглоточной слизи клинически здоровых работников мясокомбината, имевших профессиональный контакт с животноводческим сырьем (1,8%), свидетельствует о частой связи последних с этими бактериями, с одной стороны, и о возможности развития бактерионосительства патогенных *Y. enterocolitica* — с другой.

Высеваемость иерсиниозных микробов из объектов окружающей среды (речной воды и почвы) составила 2,9%, однако эти штаммы обладали меньшей патогенностью, чем культуры, изолированные из теплокровных организмов, поскольку не имели плазмиды pYV.

Среди факторов передачи иерсиниозной инфекции человеку наибольшая обсемененность возбудителями была установлена в продуктах питания животного происхождения (9,1%), в частности в пастеризованном (5,0%) и сыром (10,0%) молоке, колбасном фарше (53,3%), в смывах со столового инвентаря предприятий общественного питания (5,7%), в овощах (0,2%), в том числе свекле (2,2%) и капусте (0,4%). Со столового инвентаря чаще, чем из овощей и окружающей среды, высеивались штаммы возбудителя иерсиниоза, содержавшие плазмиду pYV ($P < 0,05$); из продуктов животного происхождения были выделены культуры без этой плазмиды.

Исследование кормов показало, что частота обнаружения в них возбудителей иерсиниоза была равна 2,3%, в том числе в силосе — 6,8%. Более высокая высеваемость иерсиниозных микробов из кормов по сравнению с таковой в продуктах питания животного происхождения, обусловлена, видимо, загрязнением кормов вы-

делениями животных, содержащими возбудителей иерсиниоза.

Сравнительный анализ высеваемости штаммов иерсиний из различных источников показал, что наряду с возбудителями псевдотуберкулеза и иерсиниоза, этиологическая роль которых при ОКИ бесспорна, среди разных экологических источников циркулируют микроорганизмы, считающиеся непатогенными: *Y. enterocolitica* 1 биовара, *Y. kristensenii*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*.

При исследовании кала людей, больных ОКИ, *Y. enterocolitica* 1 биовара высеивались у 0,5% обследованных, «новые» виды иерсиний — у 0,5%, при анализе носоглоточной слизи клинически здоровых работников мясокомбината — соответственно у 1,2% и 1,8%.

Частота данных микроорганизмов в материале от павших и забитых сельскохозяйственных животных была равна соответственно 0,1 и 0,5%, клинически здоровых сельскохозяйственных животных — 0 и 2,1%, грызунов — 3,5 и 0%. Показатели статистически не различались между собой и высеваемостью этих иерсиний от человека ($P > 0,05$), кроме *Y. enterocolitica* 1 биовара, изолированных от грызунов, которые в них обнаруживались чаще, чем у клинически здоровых сельскохозяйственных животных ($P < 0,05$).

При исследовании объектов окружающей среды (речная и питьевая вода и почва) *Y. enterocolitica* 1 биовара и «новые» виды рода *Yersinia* имели место в 4,3% проб, что превышало высеваемость этих микроорганизмов из кала людей, больных ОКИ ($P < 0,05$). Частота обнаружения *Y. enterocolitica* 1 биовара в окружающей среде была выше, чем у здоровых сельскохозяйственных животных ($P < 0,01$), а «новых» видов рода *Yersinia* — выше, чем у грызунов и в смывах со столового инвентаря предприятий общественного питания ($P < 0,05$).

При изучении продуктов питания животного происхождения высеваемость возбудителя иерсиниоза 1 биовара и «новых» видов иерсиний была равна 3%, в том числе из проб пастеризованного и сырого молока — соответственно 5% и 10%. В овощах и фруктах *Y. enterocolitica* 1 биовара и «новые» виды иерсиний выявлялись со-

ответственно в 0,4% и 0,2% проб, что было достоверно реже, чем в объектах внешней среды — в воде и почве ($P < 0,05$).

При исследовании кормов высеваемость патогенных *Y. enterocolitica* была несколько выше, чем из продуктов питания животного происхождения (3,8%). Частота обнаружения «новых» видов иерсиний (0,7%) статистически не отличалась от их высеваемости из овощей и фруктов. Анализ смывов со столового инвентаря показал, что *Y. enterocolitica* I биовара присутствуют в 1,9% проб и ни в одном случае не было «новых» видов иерсиний.

Таким образом, в результате изучения высеваемости *Y. enterocolitica* I биовара и «новых» видов рода *Yersinia* было установлено, что циркуляция этих иерсиний наиболее интенсивно происходит в окружающей среде. Из речной воды и почвы эти микроорганизмы могут попасть в пищевые продукты животного и растительного происхождения и в организм человека и животных. Одинаковый уровень высеваемости *Y. enterocolitica* I биовара, *Y. kristensenii*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia* от клинически здоровых и людей, больных ОКИ, а также от здоровых и больных сельскохозяйственных животных свидетельствует о том, что данные микроорганизмы, по-видимому, не являлись этиологическим фактором при заболеваниях человека и животных. Однако для окончательного ответа на этот вопрос требуются дополнительные исследования.

Выводы

1. Основной средой обитания *Y. pseudotuberculosis* и патогенных *Y. enterocolitica* являются теплокровные организмы, дополнительной — окружающая среда. Основная среда обитания непатогенных микроорганизмов рода *Yersinia* — также окружающая среда, откуда они могут попадать в организм человека и животных (дополнительная среда обитания).

2. Основным источником псевдотуберкулезной и иерсиниозной инфекции являются сельскохозяйственные животные, дополнительными — грызуны, больной человек и здоровые носители *Y. enterocolitica*. Контаминация возбудителями псевдотуберкулеза и иерсиниоза внутренних органов сельскохозяйственных животных может происходить при их жизни.

3. Доминирующим путем распространения возбудителей псевдотуберкулеза и иерсиниоза является пищевой. Факторами передачи служат молоко, мясо и овощи. Столовый инвентарь предприятий общественного питания может быть фактором распространения иерсиниозной инфекции при нарушении технологического режима приготовления пищи.

4. Пребывание патогенных штаммов иерсиний во внешней среде способствует снижению их вирулентных свойств вследствие потери плазмиды вирулентности *pYV*. Это ограничивает роль воды и почвы как факторов передачи псевдотуберкулезной и иерсиниозной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Домарадский И. В./Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.—1988.—№ 12.—С. 117—122.
2. Лысанов Ю. И., Марамович А. С., Степelin Ю. А. и др./Тезисы докладов VI Всероссийского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов.—М., 1991.—Том 1.—С. 98—99.
3. Маниатис Т. и др. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование.—М., 1984.
4. Методы общей бактериологии/Под ред. Ф. Герхардта и др.—М., 1984.—Том 2.
5. Сомов Г. П. и др. Псевдотуберкулез.—М., 1990.
6. Сомов Г. П. Сборник научных трудов.—Л., 1978.
7. Ющенко Г. В., Елкина Ю. Б., Калужевский С. и др. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов.—М., 1991.—Том 1.—С. 154—155.
8. Ющенко Г. В., Калошина Л. А., Саргоян С. С., Храмова Л. П. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов.—М., 1991.—Том 1.—С. 155—156.

Поступила 09.06.93.

ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Р. С. Сафиуллин, А. М. Юсупова

ГП «Татарстанфармация» (директор — Р. С. Сафиуллин), г. Казань

В условиях перехода аптечной службы к рыночным отношениям, когда появляются предприятия с различными формами собственности в сфере лекарственного обеспечения, особое значение приобретают вопросы организации и управления службой контроля за качеством лекарственных средств.

Система лекарственного обеспечения в Республике Татарстан включает 298 аптек ГП «Татарстанфармация». Наряду с государственными структурами появляются аптечные учреждения частной системы здравоохранения, занятые изготовлением и реализацией лекарственных средств и изделий медицинского назначения. В условиях отсутствия закона о лекарствах в целях защиты интересов и прав населения Татарстана на обеспечение качественной фармацевтической продукцией и сохранение необходимого объема услуг по лекарственному обслуживанию постановлением Кабинета министров Республики Татарстан введено лицензирование деятельности аптечных учреждений на право производства, хранения, транспортирования лекарственных средств и изделий медицинского назначения, явившееся первым шагом в системе правового регулирования в этой области.

В соответствии с данным постановлением создан Республиканский центр по контролю за производством и качеством лекарственных средств на базе Республиканской контрольно-аналитической лаборатории ГП «Татарстанфармация», работающий в объеме территориальной контрольно-аналитической лаборатории. Этот Центр выполняет функции государственного надзора за производственной деятельностью аптечных учреждений, контроля за качеством лекарственных средств, изготавливаемых аптечными учреждениями всех типов, фармацевтическими предприятиями,

малыми и совместными предприятиями территориального подчинения независимо от организационно-правового статуса и форм собственности, а также поступающих на оптовые предприятия (базы, склады) различных форм собственности от всех промышленных предприятий, по импорту и в аптечные учреждения, предприятия, другие организации, занятые торговлей и закупкой лекарственных средств.

Центр обеспечивает аптеки и лечебные учреждения необходимыми реактивами для проведения внутриаптечного контроля за качеством продукции, оказывает организационно-методическую и консультативную помощь аптекам, осуществляет микробиологический контроль за аптечной продукцией.

Лицензирование аптечных учреждений на право производства, хранения, транспортирования лекарственных средств проводится Центром не менее одного раза в год и включает в себя экспертизу условий производства на соответствие установленным стандартам, разработанным с участием профильных кафедр фармацевтического факультета Казанского медицинского университета, а также проведение оценочных испытаний аптечной продукции с целью выдачи лицензии.

Испытательные лаборатории Центра аттестованы в феврале 1993 г. на право производства химического и микробиологического контроля за лекарственными средствами. В настоящее время испытательные лаборатории Центра подготовлены к аккредитации их комиссией Минздравмедпрома Российской Федерации для официального признания их технической компетентности в проведении контроля за качеством лекарственных средств в соответствии с требованиями нормативных документов. Данная система предупреждения позволяет избегать выпуска некачественных

лекарственных средств на потребительский рынок аптечными учреждениями всех форм собственности, однако не решает вопроса в целом по лицензированию фармацевтической деятельности в Татарстане. Поэтому постановлением Кабинета министров Республики Татарстан было введено лицензирование фармацевтической деятельности учреждений и предприятий аптечной сети независимо от их ведомственной подчиненности и форм собственности. Государственным органом по лицензированию фармацевтической деятельности утверждено Министерство здравоохранения Республики Татарстан, в составе которого создана лицензионная комиссия в системе лекарственного обеспечения.

Таким образом, в нашей республике началось формирование государственной, так называемой контрольно-разрешительной системы за деятельностью аптек учреждений государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения. Функциями лицензионной комиссии являются аккредитация аптек учреждений и лиц, имеющих право на занятие фармацевтической деятельностью, и выдача лицензий, инспекционный контроль за выполнением лицензион-

ных условий, а также контроль за каждой оптовой партией лекарственных средств. Последний приобретает особенно актуальное значение в условиях децентрализованных поставок, так как несмотря на наличие сертификатов завода-изготовителя на данную серию препарата при несоблюдении условий хранения и транспортирования могут изменяться свойства, а соответственно и качество лекарственных средств.

Центр по контролю за производством лекарственных средств осуществляет проверку их качества на соответствие сертификату производителя. В необходимых случаях испытания отдельных образцов лекарственных средств и изделий медицинского назначения могут проводиться в других испытательных лабораториях республики на договорных условиях, при этом основным требованием, предъявляемым к данным лабораториям, является наличие соответствующего свидетельства об аккредитации. Региональным центром, получившим аккредитационное свидетельство № 1, утвержден Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова.

Поступила 06.12.94.

УДК 614.274(470.41)

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СНАБЖЕНИЯ В ТАТАРСТАНЕ

Р. С. Сафиуллин, Н. Т. Газизова, Т. И. Нужнова

ГП «Татарстанфармация» (директор — Р. С. Сафиуллин), кафедра организации и экономики фармации (зав. — доц. Т. И. Нужнова) Казанского медицинского университета

В современных условиях, когда экономика Российской Федерации переходит на рыночные отношения, государственная политика в области лекарственного обеспечения претерпевает значительные изменения, которые направлены прежде всего на переориентацию аптечной службы с выполнения функций распределения на обоснованное регулирование с помощью экономических механизмов всех процессов, связанных с производством, заказом и реализацией фармацевтической продукции. Для решения этой задачи в первую очередь необходимо изучить рынок лекарственных препаратов. Выбор стратегии маркетинга должен основываться на анализе закономерностей фарма-

цевтического рынка, статистических оценок его конъюнктуры, соотношения прогноза и предложений.

Анализ литературных источников показал, что в большинстве стран мира отмечается значительный рост фармацевтического рынка (ежегодно на 10—20%), а также потребления лекарственных средств на одного жителя (в 1,3—2 раза). Среди фармакотерапевтических групп по объему потребления лидируют сердечно-сосудистые средства, антибиотики, анальгетики, психостимуляторы, средства для лечения заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Большим спросом пользуются витамины, гормональные, противодиабетические препараты. Рейтинг каждой

из приведенных групп варьирует в зависимости от страны [1, 2].

Особенно важным является тщательное изучение рынка лекарственных средств на региональном уровне, в звене непосредственного контакта с потребителями лекарственных препаратов.

Сегментация рынка на уровне региона по стационарной и амбулаторной помощи, диспансерному обслуживанию с балансом возможностей покупателей, отработкой ассортимента жизненно необходимых лекарственных средств, наблюдением за адресностью реализуемых препаратов и выявлением неудовлетворенного спроса позволяют улучшить лекарственное обеспечение населения и лечебно-профилактических учреждений. Анализ фармацевтического рынка в Татарстане показал, что номенклатура лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения включает около 5000 наименований по 100 фармацевтическим группам, из них около 4000 наименований — препараты отечественного производства, около 1000 — импортного.

В республике в определенной мере сохраняется централизованная система планирования лекарственного обеспечения и формирования заявок на медикаменты. При выявлении потребности в лекарственных средствах и подготовке заявки учитываются многочисленные факторы: среднегодовой расход препарата, расчет, обоснования и заявки главных специалистов МЗ РТ, специализированных служб здравоохранения и лечебно-профилактических учреждений, результаты анализа рынка предложений с учетом взаимозаменяемости препаратов и т. д. В связи с введением с 1992 г. условий поставок «по предоплате» принимаются во внимание и финансовые возможности предприятия. Прежде всего с поставщиками-изготовителями лекарственных препаратов ГП «Татарстанфармация» работает по прямым хозяйственным связям. Так, на поставку продукции в 1994 г. заключено 239 договоров: 175 — с поставщиками, находящимися на территории России, и 64 — с поставщиками стран СНГ (табл. 1).

Остальные препараты закупаются по импорту. До 1993 г. импортные препараты поступали централизованно

Таблица 1

Поступление лекарственных средств и изделий медицинского назначения по ГП «Татарстанфармация»

Лекарственные средства и изделия	1993 г. в млрд. руб.	%	I полугодие 1994 г. в млрд. руб.	%
Всего	10,35	100	12,73	100
в том числе				
импортные	5,2	50,2	5,65	44,4
отечественные	5,15	49,8	7,08	55,6
от поставщиков на территории РФ	3,92	77	5,29	75
от поставщиков на территории РТ	0,63	12	1,12	15
от поставщиков на территории СНГ	0,6	11	0,67	10

Таблица 2

Поступление импортных лекарственных препаратов по ГП «Татарстанфармация»

Поступление	1993 г. в млн. руб.	I полугодие 1994 г. в млн. руб.
Всего в оптовых ценах,	5238	5654
в том числе		
централизованные поставки через «Фармимэкс»	2225	672
децентрализованные закупки	650	2634
валютные поступления (на валюту КМ РТ)	2363	854
валютные поступления (за счет средств ГП «Татарстанфармация»)	—	1494

но с аптечных баз АО «Фармимэкс» согласно заявкам, ежегодно представляемым ГП «Татарстанфармация». С 1993 г. доля централизованных поставок резко сократилась и товарный ассортимент импортных препаратов пополняется за счет децентрализованных прямых закупок (табл. 2).

Определенную помощь в обеспечении населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами оказывает правительство республики, выделяя разовые льготные кредиты и целевые денежные средства на закупку жизненно необходимых лекарственных препаратов (онкогематологических, инсулина, препаратов для профилактики и лечения дифтерии и холеры). Так, в 1993—1994 гг. на валюту республики были закуплены жизненно необходимые препараты на сумму 3,3 млн. долларов из Венгрии, Индии, Финляндии, Японии, США.

Потребности в лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения в целом по республике удовлетворяются на 70—75%, в частности в антибиотиках — в среднем на 69%, ненаркотических анальгетиках — на 89%, гормональных препаратах — на 75%. Увеличены объемы поставок онкологических, психотропных, аэрозольных противоастматических средств и др. Несмотря на принимаемые меры, напряженное положение с лекарственным обеспечением сохраняется, и происходит это из-за отсутствия достаточных финансовых средств, что усугубляется снятием предприятия с бюджетного финансирования. Задолженность поставщикам за лекарственные средства составляет 5 млрд. рублей. Для удовлетворения же потребности ведущих служб здравоохранения РТ в жизненно важных препаратах необходимо более 10 млрд. рублей в месяц. В то же время растет задолженность лечебно-профилактических учреждений за полученные препараты.

Сегодня при наличии достаточных финансовых средств можно решить проблему обеспечения препаратами таких фармакологических групп, как транквилизаторы, средства для наркоза, иммунобиологические, плазмозамещающие, сердечно-сосудистые, перевязочные средства и др. В то же время в России и странах СНГ практически отсутствуют отечественные фармпроизводства гормональных для инъекций, аэрозольных противоастматических средств, препаратов с антиферментной активностью, что вынуждает закупать их за валюту у инофирм. Со значительными трудностями связано получение препаратов, монопольно производимых в странах СНГ (сердечных гликозидов, наркотических анальгетиков с Украины, эфедрина из Казахстана, железосодержащих препаратов из Узбекистана и др.).

В целях обеспечения учреждений здравоохранения и населения республики жизненно необходимыми лекарственными средствами за счет привлечения имеющегося научно-технического потенциала, опытно-промышленных производств и институтов республики Кабинетом министров РТ

разработана и утверждена республиканская программа на 1993—1995 гг. «Лекарственные средства РТ». Кроме того, ведется активная работа по организации так называемых малых производств на базе аптек. Так, налажен выпуск корвалола, димексида, апи-лекформ. На основе оригинальной мазевой основы «Мюстелла», разработанной учеными республики, начато производство серной и салициловой мазей.

Таким образом, регулярные маркетинговые исследования рынка лекарственных препаратов, поиск новых партнеров, использование местных ресурсов позволяют поднять на более высокий уровень лекарственное обеспечение населения и учреждений здравоохранения республики. Вместе с тем необходимо на федеральном уровне решать вопросы финансирования централизованной закупки некоторых социально значимых групп препаратов, развивать фармацевтические производства с приоритетным выпуском жизненно важных лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

1. Анализ фармацевтического рынка Татарстана показал, что потребность в лекарственных средствах в целом по республике удовлетворяется на 70—75%. Установлены группы препаратов, которые могла бы выпускать отечественная промышленность, а также лекарственные средства закупаемые только по импорту.

2. Темпы развития лекарственного снабжения населения республики сдерживают несовершенная система финансирования централизованных закупок некоторых жизненно важных препаратов, трудности в получении ряда препаратов, монопольно производимых в странах СНГ, рост задолженности аптекам за отпущенные товары со стороны лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дремова Н. Б. // Фармация. — 1992. — № 4. — С. 49—53.
2. Кобзарь Л. В. // Фармация. — 1993. — № 6. — С. 30—33.

Поступила 08.02.95.

УНИФИКАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

Ш. М. Вахитов

Научно-производственное объединение «Татмединформ»
(генеральный директор — Ш. М. Вахитов) МЗ Татарстана

Актуальность проблемы, вынесенной в заголовок, обусловлена несколькими причинами.

Во-первых, это необходимость разветвления действенной системы мер, позволяющих предупреждать заболевания. Здоровье людей всех возрастов и социальных групп в настоящее время не имеет, к сожалению, тенденции к улучшению, а во многих случаях и ухудшается. Происходит это в основном за счет хронических неинфекционных заболеваний, на профилактику которых в первую очередь и следует нацеливать здравоохранение.

Во-вторых, традиционная (на протяжении десятилетий) ориентация врачей на лечение больных привела к тому, что иной деятельности многие из них для себя просто не представляют. Это положение усугубляется сейчас по крайней мере еще двумя обстоятельствами: а) переходом к страховой медицине, ибо в процессе этого перехода объективно требуется много времени и внимания организации лечебного процесса и профилактики как бы отходит на второй план; б) профессиональной неподготовленностью медиков к проведению и организации профилактической работы с учетом специфических особенностей различных контингентов и слоев населения, мест проживания и работы. В вузах подобные вопросы если и затрагиваются, то никак не в связи с практической работой по предупреждению заболеваний и сохранению здоровья людей.

В-третьих, специалистам в области управления здравоохранением, видно, что пора серьезно приниматься за проблемы профилактики. И целесообразно, а с научно-практической точки зрения и более эффективно придерживаться при этом определенных единых правил, которые позволили бы в дальнейшем сопоставлять итоги работы как по качеству профилактики, так и по разным патологическим состояниям и среди различных

контингентов населения. Это возможно при создании унифицированных схем (подходов) к проведению профилактики различных заболеваний.

Исходя из изложенного, была предпринята попытка сформулировать общие принципы организации профилактической работы, составить унифицированную схему ее проведения, определить возникающие при этом трудности и разработать рекомендации по организации профилактической работы на современном уровне.

1. Общие принципы. Распространенные рекомендации оздоровительного характера (свежий воздух, витамины, правильный режим питания) имеют определенную ценность для привития людям навыков здорового образа жизни. Однако при профилактике конкретных заболеваний на первый план выходят экологические, генетические, конституциональные, социальные, экономические, демографические и иные факторы. Только комплексная их оценка у конкретного человека позволит определить риск возникновения того или иного заболевания и дать соответствующие индивидуальные рекомендации.

Даже индивидуализированная профилактическая работа не даст эффекта, если не будет контроля за выполнением рекомендаций с последующей оценкой динамики здоровья и коррекцией поведения человека.

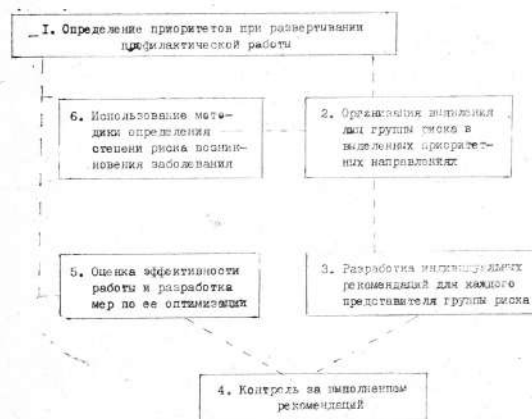
Вся работа по сохранению и укреплению здоровья среди определенных контингентов населения должна быть измеряема.

Невозможно проводить профилактику всех заболеваний сразу у всего населения. С позиций экономики здравоохранения и с учетом чисто физических возможностей работников отрасли целесообразно выявление приоритетных (для отдельных административных территорий, контингентов населения) направлений профилактики, выделение лиц группы риска (ЛГР) по соответствующим заболева-

ниям и целенаправленная работа по предупреждению у них заболеваний.

Можно назвать следующие основные принципы организации профилактической работы: индивидуализация, контроль за выполнением рекомендаций, измеримость, работа с ЛГР.

2. Унифицированная схема организации профилактической работы. Перечисленные выше принципы позволяют построить унифицированную схему, которую можно использовать для организации профилактики многих заболеваний (см. рис.). Части 1—5 схемы соответствуют приведенным принципам. Часть 6 выделена из части 2, так как по внутреннему содержанию они различны и изменять их можно по отдельности. Вообще характерной чертой предлагаемой схемы является то, что каждая составляющая ее часть, оставаясь инструментом достижения вполне конкретной цели, может по своему содержанию изменяться в зависимости от имеющегося научно-практического потенциала, вида патологии, характеристик лечебно-профилактического учреждения, особенностей населения и т. п.



3. Трудности реализации схемы. Нами проводилась работа по созданию систем профилактики определенных заболеваний (например, сахарного диабета) в соответствии со схемой. Все связанные с ее реализацией трудности можно разделить на две группы: общего характера и обусловленные конкретизацией схемы, ее

«привязкой» к той или иной патологии.

Трудности общего характера связаны с необходимостью вложения значительных средств без получения в ближайшей перспективе ощутимых сдвигов в здоровье населения, с плохим обеспечением оргтехникой, в первую очередь современными компьютерами, отсутствием постоянного учета сведений о каждом человеке из оздоравливаемого контингента. Оценка реальных сегодняшнего дня, основанная на учете названных трудностей общего характера, показывает, что целенаправленная профилактика хронических неинфекционных заболеваний возможна, в первую очередь, в форме целевых комплексных программ, объединяющих усилия представителей многих отраслей экономики и властных структур.

Трудности, связанные с конкретизацией схемы, главным образом обусловлены тем, что оптимальное ее использование возможно в режиме экспертной системы (ЭС). Однако их создание и общение с ними требуют определенной квалификации и навыков, которыми работники здравоохранения, представители администрации и общественных организаций в большинстве своем не располагают. Выход из положения видится лишь в привлечении (по крайней мере, на первых порах) специалистов, которые могли бы и разработать ЭС, и обучить будущих пользователей взаимодействию с ними.

4. Рекомендации по созданию ЭС на базе унифицированной схемы организации профилактической работы. Основопологающим звеном в схеме является часть 5. Это обусловлено тем, что до последнего времени фактически не существовала система оценки профилактической работы, позволяющая измерять ее качественные и количественные параметры, а также интегрировать их. Эта система должна обеспечить единообразие оценок и возможность сопоставлять и сравнивать профилактические работы как между собой, так и в динамике.

Все остальные части схемы могут значительно варьировать в зависимости от многих обстоятельств. Важно сохранить их взаимоотношения и логическую последовательность [1]. При этом часть 1 реализуется преим-

щественно органами здравоохранения или руководителями медицинских учреждений с учетом данных о специфике заболеваемости населения, часть 2 — организаторами здравоохранения (скорее всего, с использованием инструмента выборочного и эпидемиологического обследования). Для наполнения содержанием частей 3 и 6 необходимо привлечение высококвалифицированных врачей — специалистов и лиц, умеющих формулировать для них вопросы, формализовать полученные ответы, строить логические структуры методов выявления риска и выработки рекомендаций, — так называемых инженеров знаний. В разделах 3 и 6 найдут отражение и вопросы, касающиеся влияния на здоровье людей факторов окружающей среды. Часть 4 в плане реализации на практике может представлять, пожалуй, самые большие трудности. Для создания правил контроля понадобятся

ся те же специалисты, что и для частей 3 и 6. Но непосредственный контроль за выполнением рекомендаций может и будет осуществляться очень разными способами: в форме самоконтроля, контроля представителями общественных организаций и врачей, администрации предприятий и пр.

Таким образом, для сохранения здоровья людей необходима целенаправленная профилактическая работа по специальным программам в масштабах каждого учреждения и органа здравоохранения административной территории с вложением денежных средств, привлечением материальных и людских ресурсов, построением оздоровительных комплексов, специальным организационно-управленческим обеспечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахитов Ш. М./Сов. здравоохран. — 1988. — № 3. — С. 45 — 48.

Поступила 22.09.93.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.453

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Р. И. Мустафин

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

Применение пролонгированных средств позволяет получить длительный терапевтический эффект при однократном приеме, избежать колебания концентрации лекарственных веществ (ЛВ) в организме, снизить их токсичность и побочное действие, что в конечном итоге удобно для больного и медицинского персонала. Кроме того, применение пролонгированных лекарственных препаратов (ЛП) дает возможность уменьшить суточную дозу ЛВ, а следовательно, и потребность в них, что соответственно делает лечение более экономичным.

Наиболее обширной и широко представленной как на зарубежном, так и на отечественном фармацевтическом рынке группой пролонгированных ЛП являются пероральные системы доставки, выпускаемые чаще всего в виде капсул или таблеток.

К настоящему времени в научной и патентной литературе используется несколько терминов, обозначающих лекарственные формы (ЛФ) пролонгированного действия, причем такое же разнообразие терминов существует и в англоязычных публикациях [5, 6]. Ввиду крайней затруднительности в дифференцировании имеющихся ЛП, а также поступающих из-за рубежа мы посчитали целесообразным привести перечень терминов и дать характеристику наиболее часто встречающимся (см. табл.).

Терминология пролонгированных лекарственных препаратов

Английский термин	Русский аналог
Prolonged* release preparations formulations	ЛП с пролонгированным высвобождением
Controlled* release	ЛП с контролируемым (регулируемым, программируемым) высвобождением
Sustained*, slow, delayed, extended release	ЛП с замедленным высвобождением
Timed release, long acting	ЛП пролонгированного действия
Repeat* action	ЛП повторного действия
Depo-preparations	депо-препараты

* наиболее употребляемые термины.

Существующие термины далеко не все равнозначны. Так, наиболее часто встречающееся обозначение «sustained» подразумевает ЛП, в котором высвобождение ЛВ из ЛФ начинается по истечении определенного (заданного) времени с момента ее введения. В случае использования ЛП пролонгированного действия

(prolonged) постепенное высвобождение ЛВ начинается с момента приема ЛП. Третьим, основным типом являются ЛП повторного действия (repeat). Применяются они в тех случаях, когда вводить ЛВ следует двукратно: при этом происходит немедленное высвобождение первой дозы в терапевтической концентрации и по истечении определенного времени — второй (поддерживающей) дозы (Polaramine repeat, Antrenyl duplex, Trematril bitabs и др.) [5]. Ввиду сравнительно кратковременного действия (3–5 часов) в некоторых зарубежных обзорах данные ЛФ причислены к разряду пролонгированных условно [5]. Привести примеры ЛП, относящихся к первым двум типам, затруднительно, так как даже разработчики ЛФ используют эти термины как равнозначные.

Способы получения и ассортимент вспомогательных веществ, применяемых в технологии пролонгированных ЛФ, достаточно подробно изложен в ряде публикаций [1, 3–6], поэтому мы посчитали нецелесообразным останавливаться на этих вопросах.

Несмотря на имеющиеся различия, на упаковках зарубежных ЛП пролонгированного действия стоит аббревиатура SR, что означает «sustained» или «slow release» либо LP (long acting preparation), хотя по скорости и механизму высвобождения ЛВ они не всегда относятся к данным типам. Кроме того, вне зависимости от страны-производителя на упаковках ЛП пролонгированного действия к международному или запатентованному наименованию препарата добавляется слово «retard» (замедлять). Данный термин позволяет безошибочно определить принадлежность к группе пролонгированных препаратов. Он является унифицированным и используется во всем мире. У нас же в стране часто применяется сочетание «ретардированный ЛП» для характеристики пролонгированности действия.

Для примера рассмотрим имеющуюся на фармацевтическом рынке номенклатуру одного из наиболее эффективных нестероидных противовоспалительных средств — диклофенака натрия в виде ЛФ пролонгированного действия (Diclofenac retard ratiopharm, Германия; Voltaren retard SR 100, Швейцария; Xenid L. P. 100, Франция). В данном случае «Diclofenac» — международное, а «Voltaren» и «Xenid» — запатентованные наименования ЛВ; названия «retard» и/или «SR/LP» указывают на пролонгированную ЛФ; «ratiopharm» в первом ЛП — это название фирмы-изготовителя.

За рубежом в качестве собирательного термина для любых препаратов, в которых начало и/или скорость высвобождения ЛВ изменяются за счет технологических приемов, используется понятие «контролируемое высвобождение», или сокращенно «CR». В нашей стране закрепился термин «пролонгированный ЛП», что, очевидно, не вполне удачно.

На современные подходы к созданию пероральных ЛФ в значительной мере повлияли успехи, достигнутые в изучении физиологии желудочно-кишечного тракта, фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ. Для обеспечения оптимального режима лечения многих заболеваний, включая хронические, необходимо поддерживать постоянные концентрации ЛВ в плазме крови, что достигается за счет посто-

янной скорости их высвобождения из ЛФ [1, 2, 4].

Известно, что фармакологический эффект однократно принятого низкомолекулярного ЛВ проявляется, как правило, в течение 3–6 часов. Для продления действия и поддержания постоянной концентрации в крови необходимо принимать его многократно или увеличивать дозу. Длительность пребывания ЛВ в организме определяется периодом его биологического полураспада, то есть временем, в течение которого доза уменьшается на 50%. Чем короче период полураспада, тем быстрее ЛВ удаляется из организма. Для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови интервалы между приемами ЛП периодического действия подбирают с учетом его биологического полураспада так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей [4]. Многократный прием ЛП и периодические колебания концентрации ЛВ в крови приводят к ряду нежелательных последствий: к повышению содержания его в крови до токсического уровня в начальном периоде введения, возникновению устойчивой микрофлоры, аллергических реакций и др.

Рядом авторов [5] была установлена следующая зависимость между интервалом дозирования (τ), периодом биологического полураспада ($T_{1/2}$), минимальной токсической концентрацией (C_{max}) и минимальной терапевтически эффективной концентрацией (C_{min}):

$$\tau \leq T_{1/2} \frac{\ln(C_{max}/C_{min})}{\ln 2}$$

Применение этой зависимости к ЛП с терапевтическим индексом $C_{max}/C_{min} \geq 2$ и периодом полураспада до 8 часов или менее приводит к достаточно частому интервалу дозирования. Именно в таких случаях единственно правильным решением является создание ЛФ пролонгированного действия. Однако разработка таких препаратов непросто, в следующих случаях: при сравнительно высокой суточной дозе ЛВ (более 0,5 г), включении ЛВ, обладающих выраженным потенцирующим действием в отношении других препаратов, неравномерно или плохо всасывающихся ЛВ, включении ЛВ, у которых отсутствует корреляция между концентрацией в крови и терапевтической активностью, длительном периоде полураспада.

Наряду с выделенными преимуществами ЛП пролонгированного действия имеют и ряд недостатков: отсутствие возможности подбора индивидуальной дозировки, быстрое высвобождение ЛВ в случае неправильного приема ЛП больным (разжевывания, измельчения и т. п.). Последнее особенно важно, поскольку может привести к непоправимым последствиям, а зависит это прежде всего от квалифицированного объяснения врачами и работниками аптекных учреждений способа применения данного ЛП.

Поскольку основными задачами фармации являются разработка рациональных ЛФ и научное обоснование путей введения ЛВ в организм, то именно научный подход позволит создать и пополнить наш фармацевтический рынок собственными ЛП пролонгированного действия при условии внедрения перспективных технологий.

1. Голиков С. Н., Гурьянов Г. А., Козлов В. К.//Фармакол. и токсикол.—1989.— № 2.— С. 5—15.
2. Кеменова В. А. Интерполимерные комплексы как депо биологически активных соединений: Автореф. дисс. ...докт. хим. наук.— М., 1992.
3. Кеменова В. А., Мустафин Р. И., Алексеева К. В. и др.//Фармация.—1991.— № 1.— С. 67—72.

4. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ/Под ред. М. Т. Алюшина//Сер. фармакол. и фармац.— М., 1987.

5. De Haan P., Lerk C. F.//Pharmaceutisch Weekblad Sc. Ed.—1984.— Vol. 6.— P. 57—67.

6. Rachev D., Lambov N., Minkov E.//Pharmazie.—1989.— H. 44.— S. 186—189.

Поступила 21.03.95.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ВОСПОМИНАНИЯ КАЗАНСКОГО ВОЕННОГО ВРАЧА



Я участник Великой Отечественной войны с первого дня. После не продолжительного периода времени, в течение которого я выполнял обязанности заместителя председателя военно-врачебной комиссии, меня назначили начальником первого лечебно-эвакуационного отдела МЭП-48 (местный эвакуант), который я возглавлял более полугодом. В 1942 г. в связи с увеличением количества развернутых эвакуационных и соответственно объема работ первый отдел стал заниматься только транспортировкой раненых и больных, в то время как организация лечебной деятельности была вверена второму лечебному отделу. Обязанности его начальника были возложены на меня, и в этой должности я оставался до конца войны. Начальником же первого отдела был назначен подполковник медицинской службы М. Н. Поройков, вернувшийся с фронта вследствие ранения.

В мои служебные функции входили организация управления эвакуантом, укомплектование его отделов кадрами, определение объема работ и создание для этого необходимой обстановки. Начевав, полковник медицинской службы А. Р. Романов (тогда военврач I ранга), был срочно вызван в военный округ, отсутствовал его помощник, не были замещены должности ответственного персонала эвакуант и пр. Поэтому вести организационную работу было поручено мне. По распоряжению санотдела округа я в это время одновременно был председателем 2 врачебных комиссий по освидетельствованию летного состава: принимал под открытым небом на территории Казанского военного госпиталя № 361 присылаемых военкоматом мобилизованных, знакомился с кадрами, отбирал и назначал на различные должности в отделы эвакуант. В дальнейшем на меня была возложена организация эвакуантников при железнодорожных вокзалах, обслуживаемых МЭП-48, Татарской, Чувашской, Марийской автономных республик. В последних надлежало создать все условия для приема раненых и больных, прибывающих в военно-санитарных поездах (ВСП) с фронтов войны. Нужно было упорядочить подъездные пути, выверить маршруты до эвакуант, проверить подходы к приемным покойам, их оснащение всем необходимым для экстренной хирургической помощи (кровь для переливания, жгуты, шины, хирургический инструментарий, стериль-

ный материал, носилки и пр.), обеспечить подготовку санпропускников, дезокамер и многое другое.

Важное значение имела организация экстренной хирургической помощи на самих железнодорожных эвакуантниках. Нередко при эвакуации в ВСП или транспортировке в ВСП на эвакуантнике у раненых открывалось сильное кровотечение или они впадали в шоковое состояние. При разгрузке ВСП нужен был глаз да глаз! Вот поэтому я ввел как обязательное мероприятие присутствие при разгрузке ВСП врачей и медсестер тех эвакуант, куда направлялись раненые и больные. Благодаря такой организации, были спасены многие тяжелораненые. Кроме того, для постоянной работы при разгрузке ВСП на эвакуантнике в Казани был выделен опытный, кадровый врач 361-го госпиталя Власов. Само собой разумеется, что принимающий эвакуант еще задолго до поступления раненых и больных был в полной мобилизационной готовности. Прибывающих на железнодорожный эвакуантник раненых и больных встречали начальник эвакуантника, являющийся моим помощником, дежурный врач и команда санитаров-носильщиков. Эвакуантники были оснащены носилками и одеялами как обычными, так и меховыми для транспортировки в холодное время. В помещениях эвакуантника рядами расставляли козлы, на которые устанавливали носилки с тяжелоранеными.

К шефскому обслуживанию раненых и больных привлекалась общественность ближайшего района города, и шефы встречали фронтовиков подарками и цветами. Организовывались буфеты с закусками, минеральной водой, фруктами. Но, как правило, раненые и больные на эвакуантнике долго не задерживались — для эвакуации пострадавших в эвакуант транспорт прибывал заранее. Большинство автомашин было мобилизовано на фронт, поэтому в основном использовались автобусы. Они были переоборудованы для тяжелых раненых и больных. Гнезда для носилок располагались в два этажа. Раненых, передвигающихся самостоятельно, перевозили в обычных автобусах или переоборудованных с длинными скамьями (во всю длину автобуса) для сидения. Тщательно выбранные маршруты от железнодорожной станции до эвакуант, обеспечивали более спокойную поездку, с меньшим количеством толчков. Водителей машин специально инструктировали о необходимости осторожной, плавной езды при перевозке раненых и больных, особенно в ноч-

ное время (в условиях затемнения). Моя работа в отношении сантранспорта проходила в тесном контакте с автоуправлениями при Советах министров АССР, а также с городскими и районными исполкомами.

Вскоре после начала войны большие трудности возникли с подготовкой санитаров-носильщиков. Вначале такие команды были укомплектованы военкоматами из числа пестроевых. Мы сразу же организовали курсы обучения санитаров правилам транспортировки разных категорий раненых (в живот, грудь, руки, ноги, с различными видами гипсовых повязок), оказания первой помощи, заворачивания в одеяла и пр. К поступлению пострадавших на эвакуационники мы располагали прекрасно обученными, дисциплинированными командами санитаров-носильщиков. Однако, когда накал военных действий стал резко нарастать, наши команды подверглись пересмотру военкоматами и в новых условиях были отправлены во фронтовой район; мы же были вынуждены искать другие пути для разгрузки ВСП. Вначале нам помогали рабочие фабрик и заводов, но крайне напряженная, непрерывная работа последних, часто мобилизованных военными органами на срочное изготовление военного снаряжения и оборудования для фронта, лишила нас этой возможности. Некоторое время нам помогали профсоюзы и другие организации, присылав главным образом женщин и стариков. Последней инстанцией были школы. Нелегко было видеть, когда шестеро и более девочек и мальчиков, в жестокую стужу по обледеневшему настилу с великим трудом несли тяжелейшие носилки с раненым в гипсе, закутанным в тяжелое меховое одеяло. А ВСП тогда шли один за другим... Днем и ночью... На их разгрузку (приблизительно 600 раненых и больных, из которых половина и более были посилочными) вместе с дезинфекцией (большого инвентаря отводилось ограниченное время. На этот счет имелся приказ, подписанный Верховным Главнокомандующим, предусматривавший строгую ответственность военного времени за задержку отправления ВСП обратно на фронт. Это требовало четкой работы, слаженности, опыта. О том, какие трудности приходилось преодолевать, могут рассказать следующие факты.

Во время жестоких боев зимой 1941—1942 гг. в эвакуогоспиталь МЭП-48 поступало большое число раненых и больных; ВСП шли один за другим. Иногда приходилось разгружать сразу по два поезда. Мы — работники эвакуотдела МЭП и эвакуационника станции «Казань» — не раздевались, не спали по 7—10 дней. Шла крайне напряженная работа днем и ночью, в условиях полного затемнения, при сильных морозах. Для разгрузки ВСП были использованы и добровольные дружины, и студенты вузов, и школьники, а ВСП все шли и шли один за другим. Начальники ВСП буквально стояли над головой, требуя быстрой разгрузки поездов и отправки их обратно на фронт. В этих труднейших условиях я обратился к начальнику школы санинструкторов, генералу, с просьбой выделить команду санинструкторов для разгрузки ВСП на вокзал. Начальник школы сказал мне, что программа подготовки санинструкторов весьма напряженная и не допускает никаких отвлечений учащихся, тем более что была уже установлена дата отправки их

на фронт. Мне все же удалось убедить генерала, и он разрешил взять команду санинструкторов для разгрузки, но не более двух ВСП. Два поезда были быстро разгружены в течение ночи. Старший команды обратился ко мне с просьбой разрешить отвести команду обратно в школу. Однако военный комендант станции доложил мне о подходе еще нескольких ВСП с тяжелоранеными. В этих условиях я был вынужден задержать команду санинструкторов и приказал им разгружать прибывающие ВСП. Начались телефонные звонки из школы санинструкторов о немедленном возвращении команды. Начальник школы предупредил меня, что в случае дальнейшей задержки санинструкторов он будет докладывать командующему округом. Одновременно был поставлен вопрос о том, что я обязан позаботиться о питании санинструкторов. Однако я ответил, что ресурсами питания не располагаю, санинструкторы находятся на довольствии школы — последняя и должна о них позаботиться. Вскоре прибыли контейнеры с горячим питанием, и это обеспечивалось школой и в дальнейшем. Санинструкторы видели трудную обстановку, сложившуюся на эвакуационнике, не роптали и работали отлично, разгрузив шесть ВСП. Начальник же школы, видимо, не выполнил своего обещания доложить командующему округом.

Во второй раз, когда ВСП уже подходил к станции, а все поиски людей для разгрузки результатов не дали, мне пришлось обратиться к начальнику сформировавшегося в Казани ППГ (полевого подвижного госпиталя), срочного отправляемого на фронт в самое ближайшее время. Прибыв в расположение формируемого госпиталя, я застал лихорадочное оживление работников госпиталя, упаковывавших медоборудование, палатки, инструменты и пр. Начальник ППГ, военврач I ранга с зычным голосом, проводил последний инструктаж персонала на открытом воздухе. Когда я обратился к нему с просьбой дать мне людей для разгрузки ВСП, он закричал на меня: «Что вы мне мешаете, разве не видите, что мы едва успеваем сделать последние приготовления к отправке на фронт! У нас каждая минута на счету!» Когда я стал настаивать, он потребовал, чтобы я удалился, и не стал со мной разговаривать. Однако я остался и дождался, когда он закончит инструктаж. Увидев, что я не ушел, начальник ППГ приказал построить весь подсобный аппарат госпиталя — поваров, машинистку, хозяйственников. Когда люди построились, он обратился ко мне и сказал: «Вот вам команда для разгрузки ВСП, только не задержите». Так как я приехал на автобусе, то усадил людей, и вскоре мы уже были на вокзале. Моя команда немедленно начала разгрузку ВСП. Конечно, я горячо поблагодарил и начальника школы санинструкторов — генерала, и начальника ППГ — военврача I ранга. Тот и другой великолепно понимали всю сложность обстановки военного времени, поэтому и оказали нам помощь.

Работа в эвакуотделе и на эвакуационнике была столь трудной и напряженной, что у меня появились зрительные галлюцинации: я одновременно видел множество лиц и не мог различить, с кем из них разговариваю. На самом же деле я разговаривал с одним человеком и никого другого в помещении не бы-

до. Мой помощник военврач II ранга В. В. Смирнов, работавший ранее в одной из районных больниц Татарии и за свою отличную работу награжденный медалью «За трудовую доблесть», отличался необыкновенной преданностью делу и добросовестностью. Его приходилось буквально насильно отправлять домой, чтобы он хотя бы несколько часов поспал. Я видел, что он чувствует себя все хуже и хуже и доложил об этом начэваку. Последний дал разрешение направить его на койку в один из эвакуогоспиталей, расположенных в сосновом лесу. Мы отправили военврача Смирнова с его сестрой. Однако его здоровье там продолжало ухудшаться и он умер спустя один месяц. На вскрытии были обнаружены лишь мелкие кровоизлияния в головном мозгу.

Одновременно с большой работой по организации приема раненых и больных и их транспортировке приходилось заниматься приспособлением зданий, отведенных под эвакуогоспитали, — в большинстве случаев школ, клубов, общежитий, институтов и т. д. В короткие сроки в помещения эвакуогоспиталей завозили кровати, прикроватные столики, необходимый мягкий и твердый инвентарь, развешивали перевязочные, операционные, лаборатории, кухни и пр. В этой работе самое деятельное участие принимали горисполкомы, райисполкомы, партийные организации автономных республик, городов, районов, домоуправления, а также минздравы, гор- и райздравы, горбольницы, мединститут, ГИДУВ и др. Органы здравоохранения и лечебно-эвакуационный отдел МЭП-48 организовали большую работу по инструктажу и обучению мобилизованного медперсонала — врачей и медсестер. Необходимо было в сжатые сроки обучить врачей (терапевтов, гинекологов, дерматологов, фтизиатров, невропатологов и др.) основам травматологии, лечения ран, переломов, ожогов и пр. В качестве педагогов выступали профессора, доценты, ассистенты — хирурги медицинских вузов, а также опытные врачи-хирурги больниц и поликлиник, оставленные в тылу. В каждом эвакуогоспитале был ведущий или главный хирург, который отвечал за всю хирургическую работу. Обучение врачебного и сестринского персонала проводилось постоянно в течение всех лет войны.

Лечебный отдел МЭП-48 имел в своем штате врачей-инспекторов высокой квалификации. Так, инспектором-хирургом был доцент Казанского ГИДУВа С. П. Вилесов, возглавлявший после войны одну из хирургических кафедр Оренбургского мединститута. Живой, любознательный и наблюдательный человек, он был не только прекрасным хирургом,

но и талантливым педагогом. На его операциях и обходах в эвакуогоспиталях учились и стали самостоятельно оперировать десятки врачей.

Инспектор-невропатолог, известный своими работами по анатомии мозга, ленинградский профессор Л. Я. Пинес консультировал главным образом в специализированном неврологическом госпитале. Его консультации отличались глубиной и точностью диагностики.

Помощник начэвакуа доцент Э. И. Еселевич — невропатолог-клиницист, весьма эрудированный специалист, работал в самом тесном контакте с инспекторами лечебного отдела. Сразу же после войны, защитив докторскую диссертацию, он возглавил кафедру нервных болезней Оренбургского мединститута, одновременно выполняя обязанности проректора по научной работе.

Должность инспектора-терапевта занимал доцент Д. Рапопорт из Ленинграда, впоследствии заведующий кафедрой в Ижевском мединституте. Опытный специалист, хорошо знавший и фтизиатрию, он целыми днями консультировал больных в специализированных терапевтических, а также в хирургических эвакуогоспиталях.

Терапевтическая служба очень выиграла после приезда в Казань проф. Р. А. Лурья, основателя Казанского ГИДУВа, одного из крупнейших терапевтов СССР. Работая с ним в самом тесном контакте, я организовывал врачебно-научные конференции с его участием, которые способствовали повышению квалификации врачей-терапевтов. В Казани проф. Р. А. Лурья впервые выдвинул и развил свое учение о терапевтическо-хирургических микстах, которое сыграло огромную роль в плане более широкого понимания военной травмы как процесса, влияющего на весь организм, а не как результата только локального повреждения.

Много добрых слов можно сказать и об инспекторах лечебной физкультуры доценте Лейкине, медстатисте доценте Лаптеве, после войны возглавившего кафедру в Свердловском мединституте. Инспекторы лечотдела работали в тесном контакте с профессорско-преподавательским составом медвузов, отделом эвакуогоспиталей наркомздравов Татарии, Чувашской и Марийской АССР. Их совместная напряженная работа в немалой степени способствовала скорейшему выздоровлению и возвращению в строй раненых и больных в эвакуогоспиталях. В таком неизбежном исходе войны, каким оказался для всех 1945 г. — День Победы — есть и их достойная лепта.

Доцент А. И. Голиков (Казань)

ОБ АСПЕТИКЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Г. А. Измайлов, С. Г. Измайлов

Кафедра общей хирургии (зав.— доц. В. Ю. Терещенко)
Казанского медицинского университета,
кафедра общей и неотложной хирургии (зав.— доц. Р. Ш. Шаймарданов)
Казанского института усовершенствования врачей

В реализации плана научно-исследовательских работ, принятого медицинским институтом в 1941 г., активное участие принимали и сотрудники кафедры общей хирургии. Тема-

тика плана включала вопросы преимущественно оборонного значения, в первую очередь, проблемы хирургии, связанные с соблюдением правил асептики и антисептики. Направление

научных изысканий определялось не только массовым поступлением раненых в госпитали, но и недостаточным обеспечением операционных блоков необходимым оборудованием, инструментарием и аппаратурой.

Роль резиновых хирургических перчаток в профилактике раневой инфекции общеизвестна. Наибольшую ценность они приобретают в экстремальных ситуациях при выраженном дефиците времени, необходимого для осуществления предоперационной обработки рук хирурга. В 1994 г. исполнилось 105 лет со времени первого применения медицинских хирургических перчаток (В. С. Хэлстид). В годы суровых военных испытаний хирурги нередко работали без перчаток, что провоцировало рост частоты местной и общей послеоперационной инфекции. В. Н. Шубин (впоследствии профессор) в содружестве с химиками разработал новую оригинальную технологию изготовления хирургических пластмассовых перчаток. Благодаря его усилиям, в труднейшие годы войны (1943) на одном из казанских заводов был налажен выпуск хирургических перчаток, изготовление которых проходило следующим образом.

Сначала готовился лак, основой которого служил пластикат из полихлорвиниловой эмульсионной смолы. Рецепт пластика: полихлорвинил — 100 г, дибутил-фталат — 64 г, стеарат кальция — 1,5 г, бутил-стеарат — 3 г. Компоненты замешивались в однородную массу и выдерживались до 12 часов для вызревания. Полученную массу вальцевали на горячих вальцах при температуре 120—130°C в течение 20 минут до получения одно-

родной прозрачной пленки. Пленку «ПХВ» нарезали тонкими полосками и заливали смесью растворителей: ацетон — 31,4 мл, бутил-ацетат — 15,7 мл, дихлорэтан — 22,3 мл, толуол — 25,6 мл на 5 частей пленки. Набухшую массу кипятили в течение 6 часов до полного растворения пленки.

Лак, подогретый до 60°C, использовался для приготовления перчаток путем погружения формы, изготовленной из твердой породы дерева (дуба и др.). Таким образом наносили 15 слоев лака. После каждого погружения в лак форму высушивали в шкафу при температуре 70°C 10 минут и окончательно 3—4 часа до полного удаления растворителей. Остывшую перчатку снимали с формы.

Изготовленные предложенным способом хирургические перчатки из пластмассы были прозрачны, эластичны и прочны. Их растяжимость несколько ниже, чем резиновых, поэтому они должны соответствовать по размеру рукам хирурга. Такие перчатки неопасны и, как показала клиническая апробация, прочнее резиновых. Для жидкостей они непроницаемы. Стерилизация осуществлялась холодным способом (15 минут в растворе 1:1000 сулемы).

Изобретение было одобрено Главсануправлением Красной Армии и ИКЗ СССР и рекомендовано в широкую практику. Их с успехом использовали в различных хирургических клиниках (В. А. Гусынин, И. В. Домрачев, Н. В. Соколов, И. Ф. Харитонов; 1944) при производстве различных оперативных вмешательств.

Поступила 31.01.95.

НОВЫЕ МЕТОДЫ И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

УДК 615.21

ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОКСИЛАМИНА ГИДРОХЛОРИДА КАК ОКИСЛИТЕЛЯ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНАЗИНА

И. С. Кувырченкова

Кафедра фармацевтической химии (зав.— проф. А. П. Арзамасцев)
Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

В настоящее время имеет место применение разнообразных реагентов-окислителей с целью создания методов для быстрой идентификации производных фенотиазина. В качестве окислителей, дающих окрашенные продукты реакции, рекомендуются бромная вода, калия бихромат, церия сульфат и др. [1, 2]. Нами был осуществлен поиск доступных и высокочувствительных реагентов-окислителей с целью создания унифицированных методов обнаружения и количественного определения производных фенотиазина. Предложен способ, заключающийся в обработке лекарственных веществ свежеприготовленным щелочным раствором гидроксиламина гидрохлорида с последующим добавлением разведенной азотной кислоты до появления окрашивания. Такой способ обнаружения был ранее разработан для 15 производных фенотиазина [2, 3]. Методы пригодны и для биофармацевтиче-

ских исследований, что вызывает особое к ним внимание и интерес не только в плане их использования в области фармацевтического анализа, но и в медицине при изучении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [2].

Целью настоящего исследования являлась разработка методов качественного и количественного определения нейротептика — аминазина (2-хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорида) на основе реакции окрашивания с гидроксиламином и разведенной азотной кислотой [1, 3].

Методика подтверждения подлинности аминазина. 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды и к 1 мл полученного раствора добавляют 1 мл 48% этанола, 3 мл щелочного раствора гидроксиламина и 5 мл разведенной азотной кислоты — появляется розовое окрашивание. Устойчивая окраска сохраняется в

течение 40 минут. Чувствительность реакции — 10 мкг/мл. Были сняты спектры поглощения растворов на спектрофотометре СФ-26 в интервале длин волн от 320 до 750 нм; раствор сравнения — дистиллированная вода, рабочая длина кювет — 1 см. Спектральные кривые продукта реакции имели характерные полосы поглощения в области 320–465 нм с максимумом поглощения при 442 нм и в области 500–630 нм с максимумом при 524 нм.

Предварительно были установлены границы подчинения основному закону светопоглощения. Для этого готовили стандартные растворы аминазина концентрации 5 мг/мл в 48% этаноле. Аликвоты раствора 1 мл, 3,5 мл, 6 мл, 8,5 мл, 11 мл вносили в мерные колбы вместимостью 50 мл. Затем в каждую колбу последовательно добавляли по 3 мл щелочного раствора гидроксидламина и по 5 мл разведенной азотной кислоты; смесь доводили водой до метки и перемешивали. Оптическую плотность растворов розового цвета измеряли на фотоэлектроколориметре КФК-2 в области 524 нм (светофильтр № 5). Найдено, что закон Бера соблюдается в пределах концентраций от 45 до 950 мкг/мл.

На основании исследований разработан метод количественного фотоэлектроколориметрического определения аминазина в модельных смесях и в лекарственной форме — 2,5% растворе аминазина для инъекций. Для проведения анализа готовили модельную смесь, имитировавшую состав 2,5% раствора аминазина для инъекций: аминазина — 25 г, натрия сульфита безводного — 1 г, натрия метабисульфита — 1 г, аскорбиновой кислоты — 2 г, натрия хлорида — 6 г, воды для инъекций — до 1 л [2]. Полученные экспериментальные данные показали, что вспомогательные вещества оптически прозрачны и не мешают определению количественного содержания аминазина.

Методика количественного определения аминазина. В 1 мл модельной смеси 2,5% раствора аминазина для инъекций вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 48% этанолом до метки. Затем 5 мл полученного раствора вносят в другую мерную колбу вместимостью 25 мл и добавляют 3 мл щелочного раствора гидроксидламина, 5 мл раствора разведенной азотной кислоты, доводят водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность окрашенных растворов измеряют на КФК-2 при светофильтре № 5 (λmax около 524 нм) в кюветах с толщиной слоя 1 см относительно воды. Параллельно измеряют оптическую плотность продуктов цветной реакции, полученных с раствором рабочего стандартного образца аминазина. Расчет количественного содержания аминазина проводят по формуле:

$$X\% = \frac{D \cdot 0,0002 \cdot 25 \cdot 25}{D_0 \cdot a \cdot 5} \cdot 100\%,$$

где D — оптическая плотность окрашенного раствора анализируемого образца аминазина; D₀ — оптическая плотность окрашенного раствора рабочего стандартного образца аминазина; a — объем лекарственной формы аминазина, взятой для анализа, 0,0002 — количество аминазина (в г) в 1 мл раствора рабочего стандартного образца аминазина, X% — содержание аминазина в анализируемом растворе. Результаты количественного определения аминазина в модельных смесях представлены в табл. 1.

Таблица 1
Результаты количественного определения аминазина в модельных смесях, имитировавших состав 2,5% раствора аминазина для инъекций

Взято для анализа 2,5% раствора, мл	Величина оптической плотности		Найдено аминазина		Метрологическая характеристика
	D ₀	D	г	%	
1,0	0,365	0,369	0,0253	2,53	$\bar{X} = 2,50\%$
1,0	0,365	0,365	0,0250	2,50	$S = 0,69$
1,0	0,365	0,366	0,0251	2,51	$S_x = 0,28$
1,0	0,365	0,362	0,0247	2,47	$E_a = 0,89$
1,0	0,365	0,368	0,0252	2,52	$A_{отн.} =$
1,0	0,365	0,364	0,0249	2,49	$= \pm 0,89\%$

Таблица 2
Результаты количественного определения аминазина в 2,5% растворе аминазина для инъекций заводского изготовления

Серия препарата	Найдено аминазина по разработанному методу (должно быть 0,0240–0,0260 г)		Метрологическая характеристика
	г	%	
750693	0,0247	2,47	$\bar{X} = 2,48\%$
	0,0253	2,53	$S = 0,92$
	0,0249	2,49	$S_x = 0,38$
	0,0254	2,54	$E_a = 1,21$
	0,0246	2,46	$A_{отн.} =$
	0,0248	2,48	$= \pm 1,18\%$
850693	0,0249	2,49	$\bar{X} = 2,49\%$
	0,0248	2,48	$S = 0,62$
	0,0250	2,50	$S_x = 0,53$
	0,0251	2,51	$E_a = 0,79$
	0,0248	2,48	$A_{отн.} =$
	0,0246	2,46	$= \pm 0,81\%$
9500693	0,0251	2,51	$\bar{X} = 2,51\%$
	0,0256	2,56	$S = 1,18$
	0,0251	2,51	$S_x = 0,48$
	0,0250	2,50	$E_a = 1,54$
	0,0252	2,52	$A_{отн.} =$
	0,0247	2,47	$= \pm 1,53\%$

назина, X% — содержание аминазина в анализируемом растворе. Результаты количественного определения аминазина в модельных смесях представлены в табл. 1.

Данные, приведенные в табл. 1 показывают, что этим способом содержание аминазина устанавливается с относительной ошибкой около 0,9%.

Разработанный метод фотометрического определения содержания аминазина использован для его количественной оценки в 2,5% растворе аминазина для инъекций заводского изготовления (табл. 2).

Предлагаемый метод количественного фотометрического определения характеризуется более высокой чувствительностью и простотой выполнения, чем метод Кьельдаля, рекомендуемый ГФ X издания.

1. Государственная Фармакопея СССР X издания.— М., 1968.
2. Кувырченкова И. С. Сравнительное изучение физико-химических свойств и разработка методов оценки качества производных фенотиазина: Автореф. дисс. ...канд. фарм. наук.— М., 1982.
3. Кувырченкова И. С., Прокофьева В. И., Арзамасцев А. П., Сенов П. Л. Открытия.— 1982.— № 9. А. с. 911261 СССР.

Поступила 30.12.94.

USE OF HYDROXYLAMIN OF HYDROCHLORID AS AN OXIDIZER FOR THE QUALITATIVE AND QUNATITATIVE

УДК 615.033:543.42.063

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОСФАБЕНЗИДА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Д. А. Валимухаметова, В. И. Погорельцев, С. Ю. Гармонов, Г. Г. Трубникова, Д. Б. Багаутдинова, Г. К. Будников, М. И. Евгеньев

Кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней № 3 (зав.— проф. Д. А. Валимухаметова)
Казанского медицинского университета, кафедра аналитической химии (зав.— проф. В. С. Цивунин) Казанского технологического университета

Индивидуальные фармакокинетические особенности лекарственных средств в большинстве случаев обусловлены различиями в их всасывании, распределении, метаболизме и экскреции. В ряде случаев заключение о неэффективности препарата является следствием неадекватности схемы его дозирования, что обусловлено, в свою очередь, отсутствием метода количественного определения лекарственного препарата в биологических средах целостного организма.

Фосфабензид (гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты) является представителем класса гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот и был предложен как нейротропное средство для лечения алкоголизма, височной эпилепсии и гипоталамических расстройств различного генеза, как транквилизатор при некоторых психических заболеваниях и как средство премедикации в стоматологии [3, 7]. Препарат разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР для клинического применения при лечении алкоголизма. Однако фармакокинетика фосфабензида (ФБ) не изучена, хотя такие исследования необходимы для оценки его эффективности и оптимизации использования в клинике. Описанные в литературе методы определения содержания фосфабензида

The method is proposed for the qualitative determination of aminasin using alkaline solution of hydroxylamin as a reagent followed by nitric acid solution diluted up to pink colour. This colour reaction can be applied to the quantitative photometric determination of aminasin in 2,5% solution for injection. The methods proposed show simplicity, rate, higher sensitivity and group specificity as compared with pharmacopeial methods.

Summary

в лекарственных формах [6], основанные на получении окрашенных производных с п-диметиламинобензальдегидом и по собственному поглощению ФБ в области УФ-спектра, не селективны при анализе биологических жидкостей.

В задачи исследования входили разработка метода определения содержания фосфабензида в биологических жидкостях, а также изучение процесса связывания препарата биологическими субстратами.

Для большинства препаратов показана более тесная связь между фармакологическим эффектом и концентрацией, чем между эффектом и дозой [8]. Важное значение для изучения механизма действия фосфабензида имеет рассмотрение всех звеньев его терапевтического эффекта: доза→концентрация в плазме крови→концентрация в месте действия→взаимодействие с фармакорептором→эффект на уровне ткани→наблюдаемый фармакологический эффект→терапевтический эффект.

Определение концентрации препарата в плазме крови и конечного эффекта позволяет установить активную концентрацию для обеспечения фармакологического и терапевтического эффектов.

Для определения содержания фосфабензида в крови и моче в качестве реагента использован 4-хлор-5,7-динитробензофуразан (БФЗ). Он является реакционноспособным и высококонтрастным реагентом для обнаружения соединений гидразина методом спектрофотометрии [1, 2]. Избирательное спектрофотометрическое выявление гидразидов кислот в виде

их динитробензофуразановых производных при этом возможно в присутствии алкаламинов, алкилгидразинон, аминокислот, других органических веществ. Некоторые из них могут быть потенциальными метаболитами фосфабензида.

При взаимодействии ФБ с ацетонитрильным раствором БФЗ (20-кратный избыток) образуется продукт аналитической реакции, окрашенный в красный цвет. Линейная зависимость оптической плотности раствора от концентрации ФБ соблюдается в интервале 10^{-4} — $2 \cdot 10^{-6}$ моль/л, что составляет всю область фармакокинетических концентраций лекарственного вещества. Остаточное влияние эндогенных азотистых низкомолекулярных органических веществ, присутствующих в крови и моче, которые также образуют окрашенные продукты с БФЗ, незначительно. Подобное влияние можно устранить при использовании раствора сравнения — центрифугата анализируемого образца, в котором ФБ количественно разрушается перекисью водорода, что не приводит к искажению состава других компонентов матрицы. Метод апробирован на плазме, сыворотке, цельной крови (образцы предоставлены Республиканской станцией переливания крови) и моче. Результаты определения приведены в таблице.

В пробе биологической жидкости (кровь, моча) объемом 4 мл проводят осаждение белков после добавления 1 мл 30% раствора трихлоруксусной кислоты. Из пробы крови предварительно удаляют кровяной сгусток. После отделения белков двукратным центрифугированием (6000 об./мин) пробы нейтрализуют буферным раствором (рН 5,5; объем — 0,5 мл) и к ним добавляют 0,25 мл ацетонитрильного раствора БФЗ с концентрацией 0,02 моль/л. Через 5 минут анализируемые пробы фотометрируют при 500 нм относительно растворов сравнения. В качестве последних используют анализируемые биологические пробы (4 мл) с тем же содержанием БФЗ, в которых ФБ удален добавлением 0,1 мл 30% пергидроля. Эту операцию проводят в кислой среде до нейтрализации анализируемой пробы буферным раствором.

Фармакологический эффект в организме определяется как характером всасывания и экскреции, так и закономерностями инактивации. Специфическая активность препарата снижается вследствие необратимого химического разрушения либо обратимого связывания с различными биосубстратами, что может отождествляться с депонированием. Как известно, многие препараты связываются с белками сыворотки крови, в основном с альбумином [4].

Процесс связывания ФБ с белками плазмы крови исследовали *in vitro* методом равновесного диализа [5]. Инкубацию лекарственного вещества проводили при 25°C в течение суток. Снижение концентрации ФБ в диализном мешке контролировали постановкой реакции с БФЗ. Параллельно ставили контрольный опыт с дистиллированной водой. Степень связывания ФБ составила $30 \pm 3\%$.

Основные процессы фармакокинетики и фармакодинамики определяются свободной, а не связанной с белками частью препарата в крови, проходящего через различные гистогематические барьеры, фильтрующегося в почечных клубочках и проникающего к месту действия. Как показывают данные связыва-

ния, полученные нами в экспериментах *in vitro*, фосфабензид слабо связан с белками, и его суммарная концентрация в плазме близка к уровню свободного препарата. Однако точный расчет уровня свободного препарата может быть осложнен при таких патологически измененных условиях связывания, как понижение уровня альбумина в сыворотке, или при возможном вытеснении препарата билирубином из комплекса с белком в случае гипербилирубинемии.

Для многих лекарственных средств конечный терапевтический эффект зависит не столько от их концентрации в месте действия, сколько от экпозиции и, по всей видимости, связывание будет пролонгировать время пребывания препарата в крови и органах. Таким образом, связывание в известной степени предохраняет от разрушения лекарственные вещества с короткими сроками циркуляции в организме. Пролонгированный фармакологический эффект проявляется и в результате десорбции или диссоциации комплекса препарата с биосубстратом, так как часть свободного лекарства элиминирует в результате экскреции или метаболизма, чем поддерживается постоянное соотношение между свободным и связанным препаратом.

Белок + свободное лекарство $\rightleftharpoons$ связанное лекарство

Важное значение в выяснении активности, эффекта пролонгирования и клеточной проницаемости играет связывание лекарственных веществ с форменными элементами крови, в первую очередь, с эритроцитами, которые составляют около 40% объема крови. Связывание ФБ эритроцитами устанавливали после инкубирования лекарственного вещества ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л) в 50 мл эритроцитарной массы при 25°C в течение суток. Надосадочную жидкость анализировали на содержание ФБ спектрофотометрическим методом в виде динитробензофуразанового производного. Для учета возможных изменений концентрации ФБ за счет возможных химических реакций и гемолиза эритроцитов проводили контрольную инкубацию препарата в тех же условиях. Данные эксперимента показали, что $78 \pm 4\%$ ФБ оказалось связанным с эритромассой.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о важной роли связывания с биосубстратами в кинетике препарата — в установлении эффективной концентрации в крови, элиминации из крови, прохождении через плазматическую мембрану и гистогематические барьеры и достижении терапевтической концентрации. Разработанный метод определения концентрации фосфабензида в крови и моче позволяет уточнить концентрацию активного вещества в клинических экспериментах *in vivo*, изучать его метаболизм и экскрецию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евгеньев М. И., Евгеньева И. И., Николаева Н. Г. и др. // Хим.-фарм. журн.—1991.— № 10.— С. 80.
2. Евгеньев М. И. и др. А. с. 171812 (СССР). Б. И.—1992.— № 9.
3. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М. и др. // Фармакол. и токсикол.—1980.— № 4.— С. 6.

4. Луйк А. И., Лукьянчук В. Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов.— М., 1971.
5. Методы экспериментальной химиотерапии./Под ред. Г. Н. Першина.— М., 1971.
6. Пинягина К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И. и др./Фармация.—1992.— № 1.— С. 31—35.

7. Рыбакова Л. С., Семенова Л. А. Научн. тр. Казанского мед. ин-та.— Казань, 1974.— Т. I.— Вып. 2.— С. 127—131.
8. Холодов Л. А., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.— М., 1985.

Поступила 16.12.94.

УДК 616.831—001.32—07:616.832.9—008.8—076.5

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИКВОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ РАЗМОЗЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Х. М. Шульман, Р. И. Ягудин, Р. Ф. Тумакаев

*Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
(зав.— заслуж. деят. науки РТ, проф. М. Ф. Исмаилов)*

Казанского медицинского университета,

Больница скорой медицинской помощи (главврач — Ю. А. Анисимов), г. Казань

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ), летальность среди них остается весьма высокой (40—60%), особенно среди больных с травматическими очагами разможжения головного мозга (ОРГМ). Формирование очага разможжения головного мозга как объемного образования нередко завершается развитием дислокационного синдрома, требующего неотложного хирургического разрешения [3, 5].

В литературе имеются сообщения о диагностической ценности аппаратных методов исследования в определении ОРГМ—церебральной ангиографии, многоосевой экзоцефалоскопии, компьютерной и ЯМР-томографии. Однако два первых метода отличаются относительно невысокой разрешающей способностью, последние же не получили широкого распространения из-за высокой стоимости.

Целью работы являлся поиск простого и доступного метода диагностики ОРГМ, применимого в повседневной практике. Из литературы известно, что у больных с ОРГМ в течение первых двух суток после получения травмы в спинномозговой жидкости увеличивается содержание белка [2]. Данный феномен объясняется попаданием в субарахноидальное пространство продуктов распада мозговой ткани из зоны ОРГМ. Наряду с этим высокое содержание белка в ликворе больных с ТЧМТ может быть обусловлено массивным субарахноидальным кровоотечением. Следовательно, большое содержание белка в спинномозговой жидкости больных с ТЧМТ не может служить достаточным основанием для диагностики ОРГМ.

Одновременно с этим обосновано предположить, что в момент получения ТЧМТ в очаге разможжения наряду с повреждением мозговой ткани происходит разрушение стенок кровеносных сосудов и форменных элементов крови, в том числе и эритроцитов. В таком случае гемоглобин разрушенных эритроцитов должен поступить в спинномозговую жидкость и окрасить надосадочную (полученную после центрифугирования) часть ее в розовый цвет. При этом интенсивность окраски, по-видимому, должна зависеть от массивности ОРГМ. Окрашивание ликвора в поясничном отделе субарахноидального пространства можно ожидать спустя 2—4 часа после получения травмы.

Как показали наблюдения, у 20 больных контрольной группы с ушибами головного моз-

га, осложненными субарахноидальной геморрагией, в первые 6 часов после травмы надосадочный ликвор был прозрачным и бесцветным или имел желтоватый оттенок. Отчетливая ксантохромия появлялась в спинномозговой жидкости больных этой группы спустя 12—14 часов.

В первые 2—3 дня после субарахноидального кровоотечения основная масса эритроцитов (90%) выводится в неизменном виде из подоболочечного пространства. Незначительная их часть подвергается фагоцитированию клетками арахноидальной системы оболочек мозга. Освобожденный гемоглобин под влиянием ферментов цитоплазмы арахноидальных клеток превращается в билирубин, который окрашивает ликвор в желтый цвет [1].

Интенсивность розового окрашивания надосадочного ликвора была исследована у 26 больных в возрасте от 18 до 60 лет с ТЧМТ и очагами разможжения головного мозга. Поясничный прокол и взятие спинномозговой жидкости (при отсутствии противопоказаний) осуществляли в интервале 4—8 часов после получения травмы. Очаги разможжения головного мозга верифицировали во время аутопсии и в ходе хирургических вмешательств (16 больных). Интенсивность окрашивания надосадочного ликвора в розовый цвет измеряли в величинах оптической плотности, определяемых с помощью фотоэлектрокалориметра КФК-2МП.

В центрифужную пробирку набирают 3—4 мл спинномозговой жидкости и центрифугируют при 1500 об./мин в течение 10 минут. Клеточные элементы ликвора и крови переходят в осадок. Надосадочный ликвор помещают в кювету объемом 3 мл и определяют его оптическую плотность в зеленом световом спектре (540 нм).

Надосадочный ликвор 8 больных с полюсно-базальной локализацией очагов разможжения головного мозга оказался окрашенным в розовый цвет, его оптическая плотность была равна $0,024 \pm 0,003$ ед. ($P < 0,001$). Наиболее интенсивное окрашивание ликвора и высокие показатели оптической плотности (0,033—0,038) отмечены у 4 пациентов с ОРГМ, превышающими 3 см в диаметре. У 12 больных с конвексальными очагами разможжения, диаметр которых был более 3 см, оптическая плотность надосадочного ликвора составляла $0,016 \pm 0,002$ ед. ($P < 0,005$). У 6 пострадавших с диаметром очагов разможжения менее 3 см

окрашивание надосадочного ликвора практически не наблюдалось; оптическая плотность спинномозговой жидкости была равна $0,009 \pm 0,002$ ед. У всех больных с ушибами головного мозга (контрольная группа) без очагов разложения надосадочный ликвор был визуально бесцветным и имел оптическую плотность, равную $0,005 \pm 0,001$ ед.

Как видно из приведенного, абсолютные величины оптической плотности надосадочного ликвора коррелируют с размерами ОРГМ.

Таким образом, предлагаемый способ экспресс-диагностики ОРГМ обладает высокой степенью достоверности, нетрудоемок, прост в использовании, занимает 15—20 минут.

УДК 617.552—089.48

ДРЕНИРОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ДРЕНАЖЕМ ИЗ ВЛАЦЕФАНА

С. В. Доброквашин, В. В. Ярадайкин, А. Ю. Анисимов,
Ю. В. Бондарев, Р. М. Мухаматдинов

Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (зав.— проф. Р. А. Зулкарнеев)
Казанского медицинского университета, Республиканский центр экстренной
медицинской помощи (зав.— доц. Ш. С. Каратай) МЗ РТ, Больница скорой
медицинской помощи (главрач — Ю. А. Анисимов), г. Казань

Многовековой опыт хирургии не ставит под сомнение необходимость дренирования гнойной раны с целью удаления из ее полости микробов, отделяемого и продуктов тканевого распада. Полноценное дренирование, обеспечивая достаточный отток раневого экссудата, создает наилучшие условия для скорейшего отторжения некротизированных тканей и перехода процесса заживления в фазу регенерации. Различают три механизма действия дренажей. Первый заключается в оттоке отделяемого по силе тяжести, если дренаж отведен из самой низкой точки гнойной полости при соответствующем положении тела больного в постели. Второй рассчитан на капиллярные всасывающие свойства дренажа, подобно принципу устройства фитиля керосиновой лампы. Третий обеспечивает активное дренирование за счет длительного промывания раны антибактериальными растворами [3].

Большое значение для хорошего дренирования ран имеет материал, из которого изготовлен дренаж. В настоящее время для дренирования гнойных ран применяют резиновые и полихлорвиниловые трубки различного диаметра и размера, а также резиновые (перчаточные) выпускники и марлевые тампоны [2, 4]. Дренирование раны требует тщательного соблюдения правил асептики. Необходимо помнить, что дренаж может служить и входными воротами для внутригоспитальной инфекции. Сроки дренирования зависят от характера конкретного клинического наблюдения [1, 3].

С 1993 г. для дренирования брюшной полости после операций по поводу различных острых хирургических заболеваний, осложненных местным или распространенным перитонитом, мы применяем дренажи из синтетической пленки — влацефана, относящегося к группе гидратцеллюлозных пленок. Его изготавливают в ПО «Тасма» (Казань) в качестве материала для приготовления диализных мембран к аппарату «искусственная почка». Гидратцеллюлозная пленка токсическим действием не обладает и разрешена для применения в медицине. Материал прошел экспериментальные и клинические испытания в ЦИТО

ЛИТЕРАТУРА

1. Барон М. А., Лясс Ф. И., Майорова Н. А. и др. // Мед. радиол.— 1975.— № 11.— С. 55—63.
2. Зотов Ю. В., Щедренок В. В. Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов разложения головного мозга.— Л., 1984.
3. Лебедев В. В., Быковников Л. Д. Руководство по неотложной нейрохирургии.— М., 1987.
4. Ромаданов А. П., Верхоглядова Т. П., Станиславский В. Г. и др. // Вопр. нейрохир.— 1981.— № 2.— С. 15—20.

Поступила 21.09.94.

им. Приорова (г. Москва), где используется с 1986 г. Толщина пленки — от 25 до 70 мкм. Лист пленки складывается в виде гармошки в пакет с шириной ребра от 0,5 до 1,0 см и длиной от 10 до 30 см. Такой пакет обычно имеет 10—15 плоскостей. Дренирующий эффект сохраняется в течение всего срока его пребывания в брюшной полости и основан на втором механизме действия дренажей, так как благодаря возникающим между прилегающими поверхностями пленки капиллярными силами накапливающееся в ране отделяемое непрерывно поступает по каналам дренажа наружу [3]. Для дренирования применяем 3—5 дренажей, пригнанных по описанному выше методу, объединенных в один пакет, что дает возможность широко дренировать брюшную полость из одного разреза путем подведения каждого отдельного дренажа (или двух, трех) к наиболее важным в конкретной ситуации отделам («верный» дренаж). Например, при аппендиците по поводу деструктивного аппендицита, осложненного местным перитонитом, можно подвести отдельные дренажи из общего «веера» к ложу червообразного отростка в малый таз, правый боковой канал и т. д. При этом необходимо только регулировать длину отдельных дренажей. При применении дренажа из влацефана вследствие хорошего дренирующего эффекта целесообразно менять верхние слои повязки 2—3 раза в день. Дренаж готовят до операции и стерилизуют в параформалиновой камере в течение 24 часов (холодная стерилизация).

Дренаж из влацефана мы применили у 250 больных (мужчин — 99, женщин — 151, возраст — от 15 до 84 лет) с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. У 175 из них был острый аппендицит, у 21 — острый холецистит, у 17 — перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, у 16 — закрытая травма живота, у 11 — острый панкреонекроз, у 8 — острый гнойный сальпингит, пельвеоперитонит, у 2 — ущемленная паховая грыжа. Дренаж обычно удаляли на 3—5-е сутки, при необходимости его вводили вновь без особых технических затруднений.

Наш небольшой опыт не выявил каких-либо отрицательных моментов, а лишь убедил в целесообразности применения дренажа из влацефана при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каншин Н. Н., Абакумов М. М. Лечение гноиников методом проточно-фракцион-

ного промывания с длительной аспирацией// Вестн. хир.—1974.—№ 11.—С. 25—31.

2. Поляков Н. Г. Дренирование в хирургии.— Киев, 1978.

3. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей/Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко.—2-е изд.

4. Стрччков В. И., Гостищев В. К., Стрччков Ю. В. Руководство по гнойной хирургии.— М., 1984.

Поступила 16.05.94.

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

II (XII) СЪЕЗД ВРАЧЕЙ-ФТИЗИАТРОВ

(6 — 9 сентября 1994 г., г. Саратов)

II (XII) съезд врачей-фтизиатров состоялся под эгидой Научно-медицинской ассоциации фтизиатров (НМАФ, г. Москва). На нем присутствовали более 300 врачей и ученых России, гости из Азербайджана, Белоруссии, Литвы, Молдавии, Украины и других стран СНГ, представители ВОЗ. Форум проходил в то время, когда эпидемиологическая ситуация по туберкулезу ухудшается во всем мире, когда вновь возникает проблема детской смертности от туберкулеза, увеличивается число молниеносных и злокачественных форм чахотки. Председательствовал на съезде директор центрального НИИ туберкулеза РАМН, академик РАМН А. Г. Хоменко; президентом была избрана заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Саратовского медицинского университета проф. Л. Б. Худзик, известная своими работами по геморрагическим осложнениям туберкулеза.

На съезде было проведено 4 пленарных и 13 секционных заседаний, прослушан цикл лекций ведущих фтизиатров и пульмонологов России, организованы 2 дискуссии за «круглым столом», работали секция стендовых докладов и выставка медицинского оборудования и фармпрепаратов. Участники посетили все противотуберкулезные учреждения города.

Академик А. Г. Хоменко в своем докладе «Туберкулез сегодня и завтра, проблемы и пути их решения» с тревогой отметил, что эпидемиологические показатели по туберкулезу ухудшаются. В 1991, 1992 и 1993 гг. смертность от туберкулеза в России составляла соответственно 8,1, 9,3 и 12,6 на 100 тысяч населения, заболеваемость туберкулезом — 34,0, 35,8 и 42,9. Охват вакцинацией новорожденных в 1993 г. был равен 85,5%. Эти данные были подтверждены выступлениями директора Московского НИИ туберкулеза МЗ РФ проф. А. А. Приймака, директора НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ проф. А. В. Васильева (г. Санкт-Петербург), Л. П. Капков привел данные Министерства здравоохранения России о заболеваемости туберкулезом персонала фтизиатрической службы.

Проблеме патоморфологии в изучении туберкулезного воспаления был посвящен доклад проф. В. В. Ерохина. Проф. Г. О. Каминская осветила роль биохимических исследований в формировании современных представлений о патогенезе туберкулеза. Иммунологические аспекты фтизиатрии были затронуты в докладах А. Е. Александровой (Санкт-Петербург), В. И. Литвинова

(Москва), Д. А. Адамбекова (Бешкек), Э. Г. Беллендир (Санкт-Петербург) и др.

Пленарные заседания последнего дня съезда были посвящены современным методам диагностики и лечения туберкулеза. Лучевые методы диагностики туберкулеза были подробно охарактеризованы проф. В. А. Соколовым (Екатеринбург), чл.-корр. РАМН А. К. Стрелисом (Томск), эндоскопические методы диагностики и лечения — проф. В. П. Филипповым (Москва). Проф. В. И. Чуканов изложил рекомендации Центрального НИИ туберкулеза РАМН по тактике химиотерапии, а проф. В. Н. Наумов (Москва) — хирургическую тактику лечения туберкулеза.

Секционные заседания съезда были посвящены эпидемиологии туберкулеза, диспансерной работе, лечению туберкулеза легких, внелегочному туберкулезу, дифференциальной диагностике бронхолегочной патологии, фтизиохирургии, микробиологии, биохимии и иммунологии туберкулеза, клинической физиологии дыхания, проблемам детского туберкулеза.

Горячие дискуссии велись за «круглыми столами» съезда. Необходимо отдать должное мудрости и такту проф. ЦНИИТА РАМН Н. М. Рудоя, который умело руководил этими непростыми мероприятиями с обсуждением самых различных мнений со стороны известных специалистов. Первый из них был посвящен современной отечественной классификации туберкулеза. Высказывались мнения о необходимости ее значительного упрощения, о введении диагноза *генерализованный туберкулез*, дискутировались вопросы патогенеза так называемых *эмпиемы плевры и туберкулезной интоксикации у детей и подростков*. В итоге в классификацию в качестве отдельных клинических форм предложено ввести *миллиарный туберкулез и казеозную пневмонию, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов* из раздела классификации «Туберкулез органов дыхания» перенести в раздел «Туберкулез других органов и систем», в раздел «Осложнения» добавить «дыхательную недостаточность».

«Круглый стол» по внесению изменений в методические указания относительно контингентов противотуберкулезных диспансеров не обрел столь четкого консенсуса, как при обсуждении классификации. Были внесены временные изменения до следующего съезда, создана рабочая группа с целью ее доработки. Если включение фтизиатрического персонала в IV группу учета и создание VIII группы для

больных саркондозом получили поддержку большинства, то IX группа для наблюдения микобактериозов была отклонена.

В рамках съезда состоялось совещание по вопросам подготовки фтизиатрических кадров.

Республика Татарстан была представлена 9 делегатами от РМО «Фтизиатрия» МЗ РТ, ГМСО «Фтизиатрия» (Казань), сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии КГМУ, станцио-

нара «Каменка», главными врачами диспансеров Бугульмы, Нижнекамска, Набережных Челнов, инженером АО «Мезон». Были сделаны 2 доклада, продемонстрированы медицинская техника и программы для компьютера.

Съезд предложил провести пленум правления в 1996 г. в г. Казани, а очередной съезд — в 1997 г. в г. Екатеринбурге.

Проф. А. А. Визель, Ш. Ш. Арсланов (Казань)

ЮБИЛЕЙНАЯ ДАТА

УДК 601.75

ПРОФЕССОР МАРСЕЛЬ ЗАКЕЕВИЧ МИРГАЗИЗОВ



1 января 1995 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет научно-педагогической деятельности заведующего кафедрой ортопедической стоматологии Казанского медицинского университета, заслуженного деятеля науки Татарстана, доктора медицинских наук профессора Марселя Закеевича Миргазитова.

Служебная карьера М. З. Миргазитова поистине стремительна. После окончания в 1959 г. стоматологического факультета Казанского медицинского института он был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру ортопедической стоматологии, возглавляемую заслуженным деятелем наук РСФСР и ТАССР проф. И. М. Оксманом, который сразу отметил особую прилежность Марселя Закеевича в освоении специальности и предложил ему тему для кандидатской диссертации: «Значение рахита в возникновении зубочелюстных аномалий у детей».

С 1961 по 1991 г. М. З. Миргазитов работал в Кемеровском медицинском институте, где прошел путь от ассистента до профессора, заведующего кафедрой, а с 1968 г. он был деканом стоматологического факультета. В 1966 г. после защиты кандидатской диссертации он приступил к разработке принципов диагностики и планирования лечения аномалий прикуса и лица с использованием биометрических методов. Эта работа в 1978 г. была защищена как докторская диссертация и не только полностью сохранила свое значение до сих пор, но и, предвосхитив развитие нау-

ки, приобрела еще большую актуальность в связи с компьютеризацией не только в нашей стране, но и во всем мире.

Научные интересы проф. Миргазитова многогранны: кроме упомянутых, в их число входит компьютеризация стоматологических учреждений и страховая медицина в стоматологии; разработка и внедрение никсида титана с памятью формы для зубного протезирования и ортодонтического лечения. В последние годы он занимается вопросами имплантологии с использованием сплавов с памятью формы, являясь президентом Ассоциации имплантологов России.

Научные изыскания проф. М. З. Миргазитова были обобщены в 7 книгах, 182 статьях и 20 изобретениях. Под его руководством выполнено 30 диссертационных работ, в том числе 5 докторских диссертаций. В последние годы он оказал научно-методическую помощь 3 видным стоматологам Казани в успешном завершении их докторских диссертаций. Большой вклад он внес в подготовку научных кадров для медицинских вузов Сибири и Дальнего Востока, Башкортостана, Казахстана, Туркменистана и Киргизии. Проф. Миргазитов имеет обширные научные связи с коллегами не только в пределах страны, но и за рубежом, неоднократно участвовал на международных форумах в Швеции, Турции, Израиле, Германии и др., имеет почетное звание члена Академии П. Фошара (Франция), Академии имплантатов с памятью формы.

Лекции проф. М. З. Миргазитова отличаются четкостью изложения и доходчивостью по форме, они увлекательны по содержанию, несмотря на конкретность предмета. Большое внимание он уделяет лечебно-консультативной работе и отличается строгим научным подходом к лечению больных с использованием различных рационализаторских предложений.

Разнообразна и общественная работа проф. Миргазитова: он президент стоматологической ассоциации Республики Татарстан, заместитель председателя специализированного диссертационного совета КГМУ, член Самарского и Омского диссертационных советов.

В настоящее время Марсель Закеевич находится в расцвете творческих сил; у него много научных идей. Искренне желаем юбиляру долгих лет жизни, здоровья и дальнейших успехов.

Проф. Г. Г. Насибуллин (Казань)

Коллективы кафедр стоматологии КГМУ и ГИДУВа, президиум Ассоциации стоматологов РТ и редколлегия «Казанского медицинского журнала» присоединяются к этому поздравлению и желают юбиляру воплотить в жизнь все свои новые творческие замыслы.

6—8 сентября 1994 г. в Ростове-на-Дону состоялся III пленум Всероссийской Ассоциации акушеров-гинекологов совместно с I съездом врачей акушеров-гинекологов Северного Кавказа.

Доклад вице-президента Ассоциации академика РАМН Г. М. Савельевой был посвящен проблемам перинатологии. Отмечено увеличение частоты перинатальных потерь в стране, обусловленных различными факторами. Обсуждены способы уменьшения этих потерь путем повышения знаний врачей, культуры подростков, усиления борьбы с абортными, лечения бесплодия и бездетных браков, разумного применения плановых кесаревых сечений в целях предупреждения извлечения нездоровых новорожденных, в том числе с поражением ЦНС, учета большого значения базисной патологии, инфекционных заболеваний, внутриутробной гипоксии, плацентарной недостаточности. При определении сроков прерывания беременности следует отдавать предпочтение более длительному пролонгированию в целях извлечения максимально доношенного новорожденного с последующим проведением ряда мер борьбы за жизнь плода (профилактика ОПГ-гестозов, улучшение плацентарного кровотока, мониторинг беременных, определение биофизического профиля плода, готовность выхаживания маловесных детей). Ведущая роль при этом отводится квалификации врача.

В выступлении Президента Ассоциации, чл.-корр. РАМН В. Н. Серова были затронуты проблемы системной эндотоксикемии больных с воспалительными заболеваниями гениталий и приведены данные, свидетельствующие о наличии патологической зависимости между содержанием эндотоксина, специфических антиэндотоксиновых антител и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний гениталий.

Вице-президент Ассоциации, чл.-корр.

РАМН В. Н. Краснопольский представил сведения о хирургическом лечении гинекологических заболеваний с поражением смежных органов (воспалительной этиологии и эндометриозом).

Директор НИИАП (Ростов-на-Дону) проф. В. И. Орлов проинформировал об инициировании срочных и преждевременных родов плодом через миоглобин, простагландины и их предшественников, тем самым подтверждая теорию Гиппократова о возникновении родов.

Директор Института акушерства и гинекологии им. Отта РАМН проф. Э. К. Айламазян осветил современное состояние проблемы перинатальной инфекции, указав на способы выявления заболевания, создания банка генетических данных, предотвращения рождения детей с тяжелой хромосомной и генной патологией.

Темой доклада чл.-корр. РАМН, проф. М. С. Омарова были вопросы планирования беременности в регионах с высокой рождаемостью.

Проф. В. М. Федорова (Москва) доложила о результатах использования математических методов при мониторинге беременности и плода, а проф. А. Ф. Жаркин (Волгоград) — о применении рефлексотерапии в акушерстве и гинекологии. Доктор С. Вудс (Цинцинати, США) охарактеризовала синдром иммунодефицита и его течение у женщин. Директор Ивановского НИИАП проф. Л. В. Посисеева сообщила об использовании термопульсации в терапии осложненной беременности. Проф. С. В. Вдовин (Волгоград) познакомил участников пленума с проблемами воспаления шейки матки и механизмом возникновения дисординированной родовой деятельности, а проф. О. И. Линева (Самара) — о месте гомеотерапии в перинатальной практике.

Проф. Б. Г. Садыков (Казань)

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Одним из основных направлений научных исследований НИИ фармации является разработка новых эффективных лекарственных средств в форме различных растворов, мазей, суппозиторов, таблеток, гранул, порошков, экстрактов, предназначенных для лечения самых разнообразных заболеваний.

Потребность населения в противовоспалительных средствах удовлетворяется на 85%, из них 28% составляют отечественные препараты. Поэтому в последние годы в НИИ фармации ведется интенсивная работа по созданию новых лекарственных форм пироксикама (гель и мазь), обладающих минимальными побочными эффектами при максимуме терапевтической активности противовоспалительного действия.

Для лечения воспалительных и аллергических заболеваний кожи разработаны состав и технология геля и мази 0,1% дексаметазона, которые рекомендованы к клиническому изучению. Разрешено клиническое применение антисептического геля 0,2% фурацилина на осмотически активной гелевой основе, предна-

значенного для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса.

По данным Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора РФ, ежегодный рост заболеваемости чесоткой в последнее время составляет 101%, а педикулезом — 14%; в отдельных регионах России педикулезом поражено до 50% дошкольников. Однако заявки лечебных учреждений на противочесоточные и педикулоцидные препараты в последние годы выполнены на 38%. Для лечения этих заболеваний в НИИ фармации разработаны два оригинальных состава мази бензилбензоата.

Одним из направлений технологических исследований НИИ фармации является разработка лекарственных форм для детей. В настоящее время готовится документация на препараты для профилактики и лечения инфекционной и перинатальной патологии новорожденных и недоношенных детей с использованием комплексов витаминов В и коферментов: кокарбоксылазы гидрохлорид, рибофлавин и липоевая кислота (комплекс 1),

пиродоксин гидрохлорид и цианокобаламин (комплекс 2). Исследования, проведенные в НИИ педиатрии РАМН, показали, что в результате применения витаминов группы В и коферментов увеличивается энергетический потенциал клеток и тканей, усиливается клеточный обмен, соответственно состояние больных детей значительно улучшается.

В настоящее время в стране и за рубежом отсутствуют лекарственные формы, в состав которых входят указанные комплексы витаминов. Суппозиториям, содержащим комплекс 1, Фармакологический комитет присвоил название «корилип», а комплекс 2 — «дивит». Они предназначены новорожденным для уменьшения явлений гипоксии, а также детям, у которых возможны развитие пневмонии, сепсиса и отставание в психомоторном развитии на первом году жизни.

В нашей стране синтезированы монокальевая соль оксизилидендифосфоновой кислоты (ксидифон), которая оказалась оптимальным антикальцифицирующим средством при лечении мочекаменной болезни, а также фосфоноксусная и фосфомуравьиная кислоты — эффективные средства для лечения различных форм герпетического поражения кожи и слизистых оболочек.

НИИ фармации разработаны составы и технологии 2% и 20% растворов ксидифона для внутреннего и наружного применения, которые выпускаются на ПО «Мосхимфармпрепараты», а также мази на основе фосфоноксусной кислоты для лечения герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, проходящих клинические испытания. Кроме того, в НИИ фармации созданы суппозитории и ректальные капсулы для детей на основе лекарственных средств из растительного сырья с противовоспалительным, бронхолитическим, антиаллергическим и слабительным эффектами: с глицирамом, экстрактом алоэ, антрасенином.

По данным Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, 65,2% больных, обращающихся в клинику, составляют дети, страдающие бронхиальной астмой. В лечении этого тяжелого аллергического заболевания широко используется эуфиллин. Однако лекарственные формы с эуфилином для детей промышленностью не выпускаются. В НИИ фармации разработаны стабильные суппозитории с эуфилином (0,05 г и 0,1 г) для детей на основе «Суппорин-М». Утверждены «Методические указания» на эти суппозитории; кроме того, получен сироп с 0,5% теофилином для детей. Созданы также стабильные суппозитории с рибоксином по 0,02 г для детей и 0,2 г

для взрослых, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В течение ряда лет НИИ фармации совместно с другими институтами проводил комплексное исследование с целью получения повязок для лечения ран и ожогов. Повязки представляют собой стерильный перевязочный материал в виде импрегнированного мазью сетчатого полотна, заключенного между двумя прокладками и помещенного в одноразовую упаковку. По сравнению с марлевыми повязками они обладают улучшенными дренирующими свойствами, паропроницаемостью, хорошо моделируются на раневой поверхности, способствуют лучшему оттоку раневого отделяемого. Выпуск повязок организован на Воронежском ХФЗ.

Следствием ряда заболеваний (холера и др.) является обезвоживание организма. За рубежом используют сухие глюкозо-солевые смеси, удовлетворяющие высоким требованиям производства, распределения и терапии. НИИ фармации совместно с другими соисполнителями разработал отечественный аналог — цитроглюкосолан, полностью соответствующий требованиям ВОЗ. Определены дозы препарата для однократного применения, предложена упаковка из многослойного пленочного материала на основе алюминиевой фольги, ламинированной полиэтиленом, разработаны методы анализа ингредиентов, налажено производство безводной глюкозы и цитрата натрия с уменьшенным содержанием воды. Производство цитроглюкосолана организовано на ПО «Мосхимфармпрепараты».

Большим спросом пользуется сухая микстура от кашля, выпускаемая рядом фармацевтических фабрик в стеклянных флаконах в форме порошка. Однако порошковая смесь обладает низкой сыпучестью, а применение стеклянных флаконов создает свои трудности при транспортировке. НИИ фармации разработал сухую микстуру от кашля для детей и взрослых в форме гранул, которые легко фасуются объемным методом, хорошо сохраняются без потери сыпучести и лечебных свойств.

Итак, практической медицине предложены новые эффективные лекарственные средства, находящиеся на различных стадиях производства и освоения.

А. И. Артемьев, М. М. Астраханова, К. В. Алексеев, Г. С. Киселева, Н. В. Аникина, И. А. Елагина, Н. М. Насыбуллина, Л. А. Приходько, Л. В. Соллогуб, Ю. Г. Тракман, У. Х. Усманов, Р. А. Абрамович, М. К. Орджоникидзе (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

XX лет фармацевтическому факультету Казанского медицинского университета

Фармация

Сафиуллин Р. С., Яркаяева Ф. Ф., Нужнова Т. И. Организационная структура аптечной службы Республики Татарстан и пути ее совершенствования

Коваленко С. Н., Черных В. П., Белоконь Я. В., Орленко И. В., Журавель И. А., Никитченко В. М., Силин А. В. Использование синтетических эквивалентов биполярных $[C_2]_2^{2+}$ -синтонов для получения биологически активных ансамблей гетероциклов с кумариновыми звеньями

CONTENTS

The Pharmaceutical Department of the Kazan Medical University — XX years

Pharmaceutics

Safiullin R. S., Yarkayeva F. F., Nuzhnova T. I. Organizational structure of the pharmaceutical service in Tatarstan Republic and 188 ways for its perfection

Kovalenko S. N., Chernykh V. P., Belokon Ya. V., Orlenko I. V., Zhuravel I. A., Nikitchenko V. M., Silin A. V. Use of synthetic equivalents of dipolar $[C_2]_2^{2+}$ -synthons for synthesis of biologically active heterocyclic assemblies with coumarin links

- Тарасова Р. И., Москва В. В., Воскресенская О. В., Литвиненко А. В., Семин И. И., Байчурина А. З., Ржевская Г. Ф. Синтез, свойства и биологическая активность бис(дифенилфосфинилацетил)гидразина и его комплекса с железом (III) 193
- Нужнова Т. И., Казначеева Н. И., Козлова Н. Н. Роль фармацевтической информации 196
- Хафизьянова Р. Х. Экспериментальная фармакотерапия токсического отека головного мозга неантихолинэстеразными фосфорорганическими соединениями 198
- Егорова С. Н., Зиганшина Л. Е., Студенцова И. А., Гараев Р. С., Поцелуева Л. А., Кадырова Е. А., Визель А. О., Муслинkin А. А., Гурьев Э. А., Якупов А. Г., Волкова Ю. Н., Буланкова Л. П., Лапина С. В., Набиуллин В. Н., Щукина Л. И., Кованова Э. К. Аэрозольный лосьон «Дебют» — новое лечебно-косметическое средство, содержащее димефосфон 201
- Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. Контроль за качеством фосфабензида 204
- Бахтина С. М., Лесиовская Е. Е., Саканян Е. И., Коноплева Е. В., Кабисhev К. Э. Противогипоксическая и анальгезирующая активности некоторых видов остролодочника 205
- Саканян Е. И., Лесиовская Е. Е., Сыровежко Н. В. Слабительные и противогеморроидальные лекарственные сборы 208
- Ашаева Л. А., Алханова Н. А. Антигипергликемическая активность некоторых растений Татарстана 210
- Тихонов А. И., Бодня Е. И., Ярных Т. Г., Панченко Л. А., Скрипник С. А., Моисеев М. Б., Яковенко В. Я. Гепатопротекторное и антивирусное действия прополиса 213
- Теоретическая и клиническая медицина*
- Студенцова И. А., Данилов В. И., Хафизьянова Р. Х., Гараев Р. С., Мокринская И. С., Визель А. О., Муслинkin А. А. Итоги клинической апробации димефосфона как вазоактивного средства, нормализующего функции нервной системы 214
- Мокринская И. С., Студенцова И. А., Хафизьянова Р. Х., Новожилова Н. Н., Залютдинова Л. Н., Сафина С. З., Ахметзянов Ф. Ш. Влияние димефосфона на миелотоксический побочный эффект цитостатической терапии злокачественных новообразований 218
- Гапон Л. И., Кремнева Л. В., Абатурова О. В. Эффективность кардила и коринфара у больных гипертонической болезнью с различными типами гемодинамики 220
- Галимуллина З. А., Богданов Э. М., Якупова В. А. Вегетативные нарушения у больных с детским церебральным параличом в позднем резидуальном периоде 222
- Иваничев Г. А., Левит К. Патогенез вторичной контрактуры мимических мышц 224
- Зубкова Е. Э., Сухорецкая Е. Н. Ортодонтическое лечение сочетанных форм зубочелюстных аномалий прикуса у взрослых 229
- Tarasova R. I., Moskva V. V., Voskresenskaya O. V., Litvinenko A. V., Semina I. I., Baichurina A. Z., Rzhetskaya G. F. Synthesis, properties and biological activity of bis(diphenylphosphinylacetyl) hydrazine and its complex with iron (III) 193
- Nuzhnova T. I., Kaznacheeva N. I., Kozlova N. N. Role of pharmaceutical information 196
- Khafizyanova R. Kh. Experimental pharmacotherapy of toxic brain edema by nonanticholinesterasis phosphoroorganic compounds 198
- Egorova S. N., Ziganshina L. E., Studentsova I. A., Garaev R. S., Potselueva L. A., Kadyrova E. A., Vazel A. O., Mustlinkin A. A., Gurylov E. A., Yakupov A. G., Volkova Yu. N., Bulankova L. P., Lapshina S. V., Nabiullin V. N., Shchukina L. I., Kovanova E. K. Spray lotion «Debut» — a new medicinal and cosmetic composition with dimephosphone 201
- Litvinenko A. V., Tarasova R. I., Pinyagin K. V. Quality control of phosphabenzide 204
- Bakhtina S. M., Lesiouvskaya E. E., Sakanyan E. I., Konopleva E. V., Kabishev K. E. Antihypoxic and analgetic activity of some species of oxytropis 205
- Sakanyan E. I., Lesiouvskaya E. E., Syrovezhko N. V. Laxative and hemorrhoidal species 208
- Ashaeva L. A., Alkhanova N. A. Antihyperglycemic activity of some plants of Tatarstan 210
- Tikhonov A. I., Bodnya E. I., Yarnykh T. G., Panchenko L. A., Skripnik S. A., Moiseev M. B., Yakovenko V. Ya. Hepatoprotective and antiviral action of propolis 213
- Theoretical and Clinical Medicine*
- Studentsova I. A., Danilov V. I., Khafizyanova R. Kh., Garaev R. S., Mokrinskaya I. S., Vazel A. O., Mustlinkin A. A. Results of clinical test of dimephosphone as a vasoactive agent normalizing nervous system functions 214
- Mokrinskaya I. S., Studentsiva I. A., Khafizyanova R. Kh., Novozhilova N. N., Zalyalyutdinova L. N., Safina S. Z., Akhmetzyanov F. Sh. Influence of dimephosphone on myelotoxic side effect of cytostatic therapy of malignant tumors 218
- Gapon L. I., Kremneva L. V., Abaturova O. V. Efficacy of cardyl and corinphar in patients with hypertension in various types of hemodynamics 220
- Galimullina Z. A., Bogdanov E. M., Yakupova V. A. Vegetative disorders in patients with infantile cerebral paralysis in late residual period 222
- Ivanichev G. A., Levit K. Pathogenesis of secondary contracture of the muscles of expression 224
- Zubkova E. E., Sukhoretzkaya E. N. Orthodontic treatment of combined forms of maxillo-dental anomalies of occlusion in adults 229

Почелуева Л. А. Место нуклеазной активности в противовирусной защите

Меркурьева Г. Ю. Ферментные препараты для коррекции пищеварения

Краткое сообщение

Социальная гигиена

Лавришко Я. В., Сафиуллин Р. С., Галимзянова Л. Х., Молокович Н. И., Муслимова Н. Н. Удовлетворение потребности в лекарственных средствах населения и лечебных учреждений

Шамова А. Г., Маланicheva Т. Г., Даутов Ф. Ф. Влияние экологических факторов на частоту аллергических заболеваний у детей

Иванов А. В., Пигалов А. П. Состояние здоровья детей, проживающих в нефтедобывающих районах Республики Татарстан

Файзуллина Е. В., Галиуллин А. Н., Закиев Р. З., Гизатуллин Р. Ф. Медико-социальное анкетирование пациентов дерматовенерологической поликлинической сети

Эпидемиология

Мухутдинов И. З., Амфитеатрова Н. Ф., Хакимов Н. М., Еналеева Д. Ш., Горловская Э. В., Чернов В. М., Осипов М. А., Цукерман Л. К., Хакимова М. И. Материалы к эпидемиологической и микробиологической характеристике псевдотуберкулеза и иерсиниоза

Организация здравоохранения

Сафиуллин Р. С., Юсупова А. М. Лицензирование деятельности аптечных учреждений

Сафиуллин Р. С., Газизова Н. Т., Нужнова Т. И. Пути оптимизации лекарственного снабжения в Татарстане

Вахитов Ш. М. Унификация организационных подходов к профилактике заболеваний среди населения

В помощь практическому врачу

Мустафин Р. И. Пероральные лекарственные препараты пролонгированного действия

История медицины

Голиков А. И. Воспоминания казанского военного врача

Измайлов Г. А., Измайлов С. Г. Об асептике в годы Великой Отечественной войны

Новые методы и рационализаторские предложения

Кувырченкова И. С. Применение гидроксилана гидрохлорида как окислителя для качественного и количественного фотометрического определения аминазина

Валимухаметова Д. А., Погорельцев В. И., Гармонов С. Ю., Трубникова Г. Г., Багаудина Д. Б., Будников Г. К., Евгеньев М. И. Метод определения фосфабензида в биологических жидкостях

Шульман Х. М., Ягудин Р. И., Тумакаев Р. Ф. Исследование ликвора для диагностики травматических очагов полости головного мозга

Доброковашин С. В., Ярадайкин В. В., Анисимов А. Ю., Бондарев Ю. В., Мухаматдинов Р. М. Дренаж брюшной полости дренажем из влассефана

Съезды и конференции

Юбилейная дата

Хроника

Новые лекарственные средства

Surveys

Potselueva L. A. A place of nuclease activity in antiviral protection

Merkuryeva G. Yu. Enzymic preparations for digestion correction

Short Communication

Social Hygiene

Lavrishko Ya. V., Safiullin R. S., Galimzyanova L. Kh., Molokovich N. I., Muslimova N. N. Satisfaction of requirements for medicinal agents of population and medicinal institutions

Shamova A. G., Malanicheva T. G., Davtov F. F. Effect of ecologic factors on the frequency of allergic diseases in children

Ivanov A. V., Pigalov A. P. Health state of children living in oil-extracting regions of Tatarstan Republic

Faizullina E. V., Galiullin A. N., Zakiev R. Z., Gizatullin R. F. Medico-social questionnaire of patients of the dermatovenerologis polyclinic system

Epidemiology

Mukhutdinov I. Z., Amfiteatrova N. F., Khakimov N. M., Enaleeva D. Sh., Gorlovskaya E. V., Chernov V. M., Osipov M. A., Tsukerman L. K., Khakimova M. I. Materials to the epidemiologic and microbiologic characteristic of pseudotuberculosis and iersiniosis

Organization of Public Health Services

Safiullin R. S., Yusupova A. M. Licensure of the activity of pharmaceutical institutions

Safiullin R. S., Gazizova N. T., Nuzhnova T. I. Ways of the optimization of medicinal supplies in Tatarstan

Vakhitov Sh. M. Unification of organization approaches to the prevention of diseases among population

Guidelines for Practitioner

Mustafin R. I. Peroral medicinal preparations of prolonged action

Medicine History

Golikov A. I. Memoirs of the Kazan war physician

Izmailov G. A., Izmailov S. G. On the acespis during the Great Patriotic War

New Methods and Rationalization Proposals

Kuwyrchenkova I. S. Use of hydroxylamin of hydrochlorid as an oxidizer for the qualitative and quantitative photometric determination of aminasin

Valimukhametova D. A., Pogoreltsev V. I., Garmonov S. Yu., Trubnikova G. G., Bagaudinova D. B., Budnikov G. K., Evgenyev M. I. Method of the determination of phosphabenzide in biological fluids

Shulman Kh. Sh., Yagudin R. I., Tumakayev R. F. Investigation of liquor for the diagnosis of traumatic foci of brain crush

Dobrokvashin S. V., Yaradaikin V. V., Anisimov A. Yu., Bondarev Yu. V., Mukhamatdinov R. M. Drainage of abdominal cavity by drain of vlacephane

Congresses and Conferences

Anniversaries and Dates

Chronicle

New Medicinal Agents