

ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**2, 95**

**АПРЕЛЬ-ИЮНЬ**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор А.А.МАЙБОРОДА, зам.гл.редактора Т.П.СИЗЫХ  
М.Д.БЛАГОДАТСКИЙ, В.И.ПРОМТОВ, Л.А.УСОВ, Е.Г.КИРДЕЙ,  
Ю.А.ГОРЯЕВ, Т.В.АСНЕР (ответственный секретарь),  
В.И.КУЛИНСКИЙ, Е.П.ЛЕМЕШЕВСКАЯ, И.В.МАЛОВ,  
В.С.МЕРИАКРИ, С.Б.ПИНСКИЙ, Р.В.УШАКОВ, Б.Н.ЦЫБЕЛЬ

---

ОСНОВАН В 1994 ГОДУ

ТОМ 3

---

ИРКУТСК — «МЕДИЦИНА» — 1995

Адрес редакции: 664003, г.Иркутск,  
ул.Красного восстания, 1,  
редакция журнала  
"Сибирский медицинский  
журнал".

Телефон редакции: 24-69-78, 46-65-27.

Зав.редакцией О.В.Пономаренко.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

- Шевченко Е.В., Антонов В.Ф.* Влияние двухвалентных ионов на физические свойства бислойных мембран из цвиттерионных и кислых фосфолипидов ..... 5
- Осипенко Б.Г.* Микросомальный транспорт электронов в механизме некротоксического повреждения печени ..... 8
- Бочкарева А.К., Цыбель Б.Н.* Функциональная морфология коры надпочечников при так называемом синдроме внезапной смерти детей грудного возраста ..... 16
- Сизых Т.П.* Современные аспекты клинических проявлений астматического состояния .. 19
- Дмитриева Л.А., Курдей Е.Г.* Характер и условия сорбции эритроцитами биологически активных веществ ..... 23
- Ушаков Р.В., Царев В.Н.* Роль бактерий группы бактероидов в этиологии одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области ..... 25
- Швецкий А.Г., Коваленко А.А.* Комбинированное лазерное излучение в комплексном лечении обтурационного холестаза ..... 28
- Миллер Л.Г., Усов Л.А., Фелль Л.З.* Изменения мозгового кровообращения под влиянием форидона при острой локальной транзиторной церебральной ишемии ..... 30

## ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ И ЭКОЛОГИЯ

---

- Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П.* Медико-экологические проблемы на территории Сибири (лекция) ..... 34

## ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

---

- Иванов А.Г., Опалева-Стеганцева В.А.* Сравнительная эффективность разных программ реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда в г.Красноярске (предварительное сообщение) ..... 38
- Лалетин В.Г., Синева И.В.* Эндометриоз слепой кишки ..... 39

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

---

- Памяти Х.Г.Ходоса ..... 41

## ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ — ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО

---

- Суфианова Г.З.* Повышение устойчивости головного мозга к острой ишемии агонистами аденозиновых рецепторов ..... 43
- Малов И.В.* Вопросы патогенеза, клиники и лечебной тактики при остром, затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза ..... 43

## АННОТАЦИИ МОНОГРАФИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

---

- Благодатский М.Д., Александров Ю.А., Ларионов С.Н., Носков А.П., Валиулин М.А., Суфианов А.А.* Ультразвуковая диагностика заболеваний нервной системы. Практическое руководство для врачей ..... 44
- Федосеев Г.Б.* Механизмы обструкции бронхов ..... 44
- Физиология дыхания/ Под ред. И.С.Бреслава и Г.Г.Исаева ..... 44

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

---

- Международный симпозиум “Фармакология адренорецепторов”, Филадельфия, 1994 ..... 46
- I съезд нефрологов России, Казань 11-13 октября 1994 г. .... 46

# Центр клинической иммунологии Иркутского медицинского института

## **ИФА-диагностика — новое поколение тест-систем**

**Быстро! Без специальной аппаратуры! Точно!**

Центр клинической иммунологии ИГМИ предлагает новые тест-системы фирмы “САВИЙОН ДИАГНОСТИКС ЛТД”, позволяющие проводить ИФА-диагностику различных заболеваний и состояний в краткие сроки и без ИФА-аппаратурного обеспечения. Результаты анализов учитываются визуально или с помощью светового микроскопа. При этом чувствительность методов не уступает классической ИФА-диагностике.

Постановка тестов и учет их результатов могут осуществляться любым медицинским работником в условиях любого медицинского учреждения!!!

- Тест-система для диагностики СПИДа (определение антител к ВИЧ)
- Тест-система для диагностики гепатита-В (определение HBS-антигена)
- Тест-система для ранней диагностики беременности (определение хорионического гонадотропина в сыворотке крови и моче)
- Тест-система для диагностики хламидийной уро-генитальной инфекции (определение хламидийных антигенов в исследуемом материале).

Выполнение тестов проводится в течение 10-15 минут с визуальным учетом результатов в цветной пробе.

Заявки на приобретение можно сделать по адресу:

**664003, Иркутск, ул.Красного восстания, 1.**

Контактный телефон: (395-2) 33-58-25,

факс: (395-2) 33-35-97.



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., АНТОНОВ В.Ф., 1995  
УДК 577.352:612.014.462.4

## ВЛИЯНИЕ ДВУХВАЛЕНТНЫХ ИОНОВ НА ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИСЛОЙНЫХ МЕМБРАН ИЗ ЦВИТТЕРИОННЫХ И КИСЛЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Шевченко Е.В., Антонов В.Ф.

(Иркутский государственный медицинский университет)

**Резюме.** Как известно, свойства липидных бислоев меняются с изменением температуры. Поскольку большинство биологических систем функционирует при постоянной температуре, особый интерес приобретает исследование всевозможных изменений свойств мембран под действием различных внешних факторов — химического состава окружающей среды (рН, концентрации солей одно- и двухвалентных металлов), а также физических воздействий со стороны внешних полей [2,7]. Очевидно, что к этим воздействиям наиболее чувствительными должны быть мембраны, содержащие заряженные липиды.

Ионы кальция играют исключительно важную роль во многих физиологических процессах, связанных с проницаемостью клеточных мембран [7,10,14]. Не исключено, что эти физиологические воздействия связаны с взаимодействием ионов Са с фосфолипидной частью биологических мембран и соответствующими структурными изменениями [1,2].

Следует отметить, что работы по исследованию влияния двухвалентных катионов на физические свойства липидных мембран проводились обычно на суспензии липосом. В таких экспериментах нельзя исключить возможность межмембранного взаимодействия в результате агрегации. В настоящей работе исследования были проведены на плоских бислоях. В этом случае имеется возможность контролировать физико-химические параметры липидного бислоя во время эксперимента.

### Методы и материал

Плоские бислои липидные мембраны формировали по методу Мюллера-Рудина в тефлоновой ячейке. Методика измерений подробно описана в работе [1]. В работе были использованы липиды: дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) фирмы «Avanti», дипальмитоилфосфатидная кислота (DPPA) фирмы «Serva» и тиоаналог дипальмитоилфосфатидной кислоты (thion-DPPA) (синтез Д.А.Предводителя, МПГУ). Температуру фазового перехода липидов определяли по скачку проводимости [6].

Липосомы для калориметрических измерений готовили добавлением фонового раствора к сухой навеске липида до конечной концентрации липида в суспензии 0,5-1,0 мг/мл. Образцы нагревали до температуры около 60°C и встряхивали в течение

нескольких минут, добиваясь получения однородной суспензии мультислойных липосом, в которую добавляли затем растворы солей Mg, Са, Ве до необходимой концентрации.

Калориметрические кривые были получены на дифференциальном сканирующем калориметре ДАСМ-4 производственного объединения «Биофизприбор» (Пушино). В качестве образца сравнения были использованы растворы ионов той же концентрации, что и в суспензии липосом. Сканирование проводилось дважды в интервале температур 10-100°C, скорость нагрева 1 град/мин. Характеристики фазового перехода определялись стандартной процедурой.

### Результаты и обсуждение

Была измерена зависимость температуры фазового перехода от концентрации двухвалентных ионов для двух кислых липидов — DPPA и ее тиоаналога. Для сравнения исследовались бислои из DPPC. С увеличением концентрации кальция температура, при которой появлялись флуктуации тока, характерные для фазового перехода, повышалась. Наибольшее повышение температуры перехода наблюдалось при концентрации кальция 1 мМ. Выше 25 мМ скачки тока не регистрировались во всем доступном интервале температур [1].

На рис.1 показаны полученные зависимости  $T = f(pCa)$  для двух фосфатидных кислот. Определение температуры перехода было проведено также калориметрическим методом. Данные по влиянию ионов Са на температуру фазового перехода суспензии липосом из фосфатидной кислоты приведены также на рис.1 (треугольниками). Результаты разных методов хорошо совпадают. Кроме того, из данных калориметрических измерений следует, что температура перехода повышается до 97°C при концентрации Са 10 мМ и далее не изменяется.

Аналогичное действие на температуру перехода бислоев из DPPA и ее тиоаналога оказывают и другие двухвалентные ионы. На рис.2 приведены термограммы, демонстрирующие действие ионов Ве на  $T$  суспензии липосом из DPPA. Можно видеть, что уже при концентрациях Ве 0,1 мМ температура перехода начинает повышаться. Как и в случае ионов Са происходит как бы «насыщение» зависимости, при концентрации Ве 10 мМ температура перехода достигает 87-88°C и далее не изменяется.

Для сравнения действия двухвалентных ионов на кислые и цвиттерионные липиды была изме-

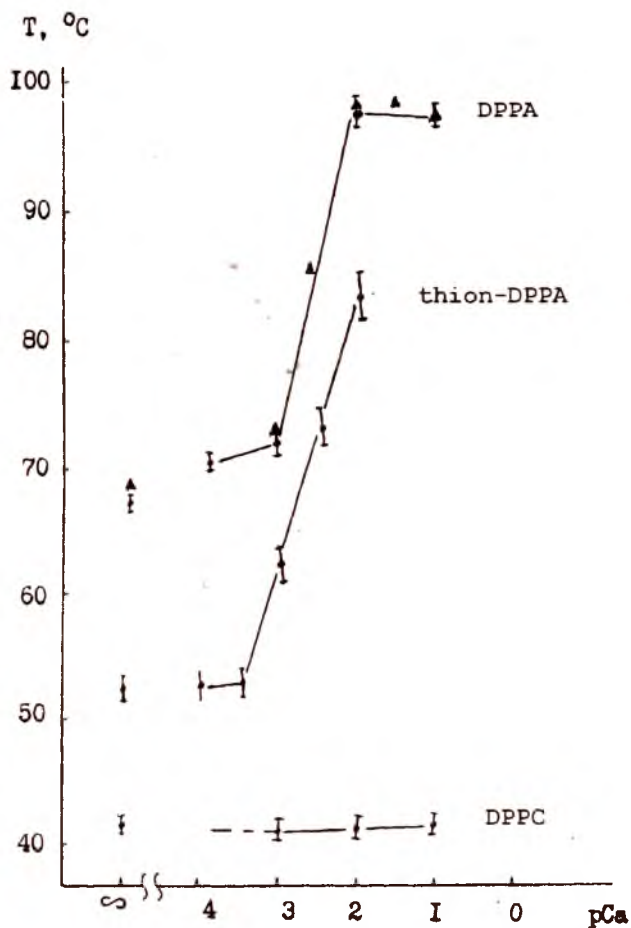


Рис.1. Зависимость температуры фазового перехода  $T_p$  бислоевых липидных мембран от концентрации кальция в среде.  $\circ$  —  $T_p$  определена электрическим методом,  $\Delta$  —  $T_p$  определена методом ДСК

рени зависимости температуры фазового перехода бислоев из DPPC при тех же концентрациях кальция. Данные представлены на рис. 1. Видно, что температура основного перехода не меняется во всем исследованном интервале концентраций. В то же время, как следует из данных по дифракции рентгеновских лучей [9], в области концентраций Ca свыше 50 мМ наблюдается резкое увеличение порядка в плоскости мембраны. При низких концентрациях (менее 1 мМ) ионы Ca влияют в основном на агрегационную устойчивость суспензии липосом.

Поскольку электрическим методом предпереход не регистрируется, исследования были проведены калориметрическим методом. Суспензия липосом из DPPC в фоновом электролите обнаруживает основной фазовый переход гель-жидкий кристалл при температуре 42,5°C и предпереход при 35,5°C, что хорошо согласуется с литературными данными [15] (рис.3 а).

Результаты по влиянию разных катионов на положение пиков основного перехода и предперехода приведены на рис.4. Данные по влиянию ионов магния получены нами, для ионов кальция — приведены из работы [9]. Можно видеть, что результаты для обоих катионов близки.

Калориметрические измерения, проведенные с ионами Be, показали существенное отличие этих ионов от ионов Ca и Mg. Уже при концентрации Be 1,8 мМ становится заметным расщепление основного пика: дополнительно возникает слабый пик при 39,9°C, а высокий пик смещается к температуре 42,5°C (рис.3). Повышение концентрации Be до 10 мМ сопровождается резким уменьшением пиков основного перехода и предперехо-

да вплоть до исчезновения пика предперехода. Амплитуда высокотемпературного пика растет, а его положение смещается к высоким температурам [3]. Начиная с концентрации Be 30 мМ и более изменений в термограммах не наблюдается (рис.3 д, е).

Известно, что двухвалентные ионы магния и в особенности кальция вызывают повышение температуры фазового перехода многих заряженных липидов: фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты и других [8,11,13]. Отмечается весьма значительное повышение температуры уже при концентрациях Ca 0,1-1 мМ. В работе [4] показано повышение температуры основного перехода более чем на 100°C.

Проведенная нами экспериментальная работа и теоретический расчет [2] показали, что при добавлении к бислоям из DPPA двухвалентных ионов формируются мостики типа кальциевых. При этом создаются устойчивые поверхностные структуры. Появление на концентрационной зависимости области «насыщения» (рис.1) подтверждает наше предположение. По-видимому, формирование кальциевых мостиков может происходить только до определенной концентрации ионов. Эта концентрация определяется эффективностью связывания катиона с липидом. Когда молекулы липида в бислое оказываются полностью связанными с катионами мостиками, повышение температуры прекращается.

Интересно отметить различия в концентрационных зависимостях для фосфатидной кислоты и ее тиоаналога. Из рис.1 видно, что температура

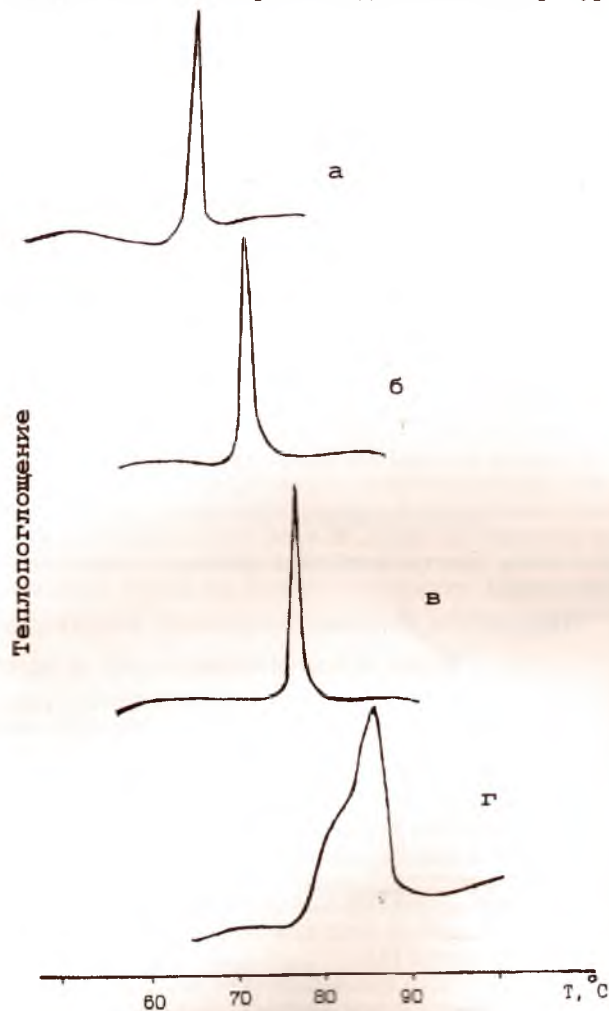


Рис.2. Кривые теплопоглощения суспензии липосом из DPPA в зависимости от добавленного бериллия, а — фоновый раствор, б — 0,1; в — 0,3; г — 10,0 мМ Be



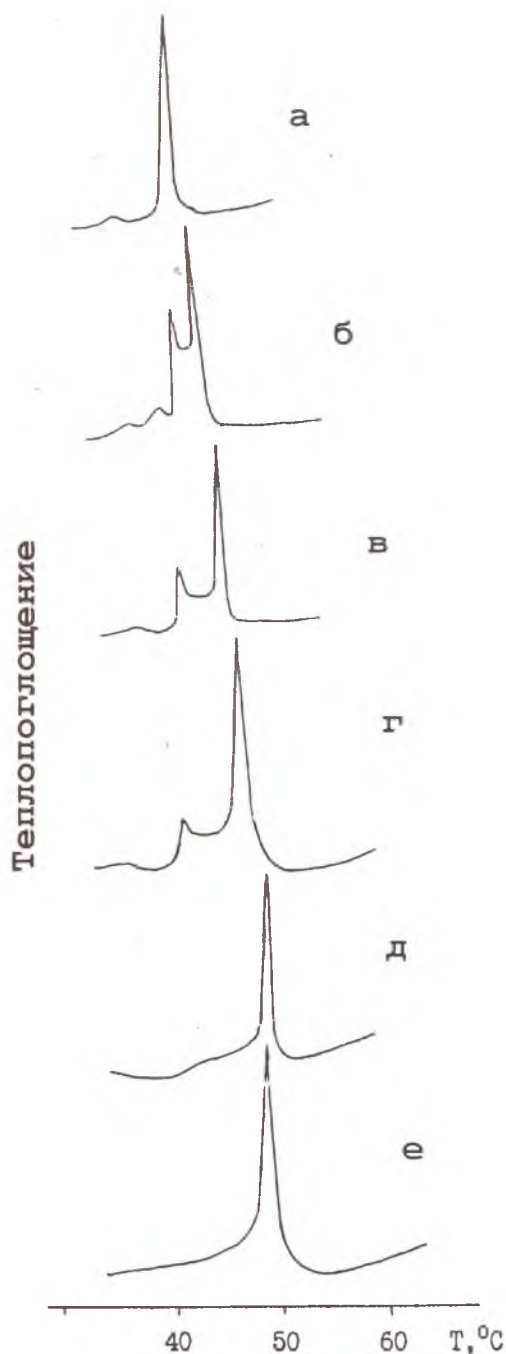


Рис.3. Термограммы суспензии липосом из DPPC в водном растворе KCl в присутствии ионов Be. а — фоновый раствор, б — 1,8; в — 8,0; г — 10,0; д — 30,0; е — 100,0 мМ Be

перехода для бислоев из thion-DPPA также повышается с ростом концентрации кальция, но до существенно меньших значений (82°C для thion-DPPA и 98°C для DPPA). По-видимому, это различие можно объяснить более тесной упаковкой молекул в бислое из фосфатидной кислоты.

Проблема связывания двухвалентных катионов с кислыми фосфолипидными мембранами обсуждается в работе [12] в связи с сильным увеличением (до 8 мН/м) поверхностного натяжения монослоев из фосфатидилсерина при увеличении концентрации Ca в растворе до 1 мМ. Авторы предположили, что такое изменение происходит вследствие адсорбции ионов Ca и определяется в основном изменением электростатической энергии. Подобные исследования были проведены и для фосфатидной кислоты. Отмечено, что в присутствии ионов Ca поверхностное натяжение мо-

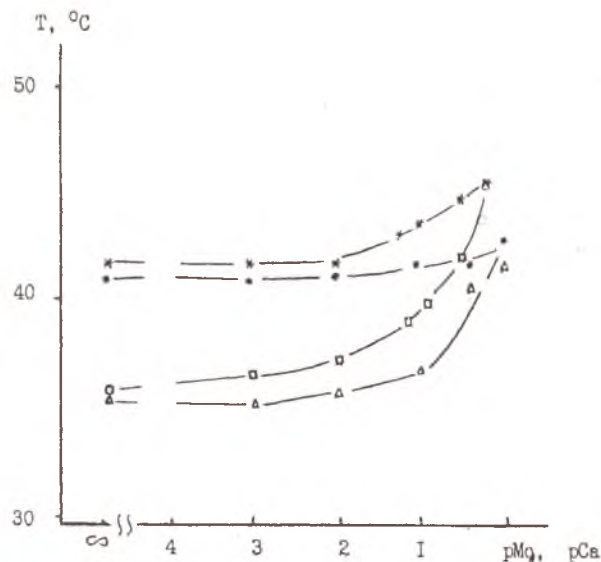


Рис.4. Зависимость температуры фазового перехода и пред-перехода суспензии липосом из DPPC в зависимости от концентрации Mg (\* и Δ соответственно) и Ca (\* и □ соответственно) (данные по Ca из [9])

нослоев из DPPA также повышается.

Сравнение данных по изменению поверхностного натяжения [5,12] и собственных результатов позволяет предположить, что происходит особое связывание, когда 1 катион связывает две молекулы фосфолипида, при этом формируется область полярных групп и увеличивается поверхностное натяжение.

Различие в связывании разных двухвалентных катионов можно объяснить различием мест связывания на липиде. Количественные различия в действии кальция и магния обусловлены и различиями констант адсорбции соответствующих катионов и степени заполнения центров связывания [7].

Влияние ионов бериллия на физические свойства липидных мембран представляет особый интерес в сопоставлении с другими двухвалентными ионами благодаря особенностям его физико-химических свойств в водных растворах. Ион Be обладает минимальными размерами, следовательно, имеет высокую плотность поверхностного заряда, поэтому при гидратации таких ионов может происходить диссоциация протонов воды и образовываться комплексы с разным эффективным зарядом. Концентрация этих комплексов должна расти с pH и концентрацией бериллия. Эти свойства Be должны проявляться при адсорбировании катионов на заряженных группах фосфолипидов, что будет изменять и свойства собственно липидного бислоя.

О серьезных изменениях в структуре границы раздела мембрана — вода прямо свидетельствуют данные калориметрии. В присутствии бериллия обнаруживается значительная гетерогенность суспензии липосом, аналогов которой в доступной нам литературе не обнаружено. С ростом концентрации Be увеличивается доля той компоненты, температура основного перехода которой выше, чем в фоновом электролите. Увеличение доли высокотемпературной компоненты наблюдается в области концентраций, где заметно возрастает часть поверхности, занятой адсорбированными катионами.

Влияние двухвалентных ионов на температуру фазового перехода обычно рассматривается только как следствие изменения плотности заряда в диффузной части двойного слоя [4,7]. Однако количественные различия эффектов бериллия

и других ионов свидетельствуют, что основной вклад обусловлен ионами, непосредственно связанными с липидными молекулами, т.е. ионами в плотной части двойного слоя.

Мы считаем, что указанные эффекты в значительной мере обусловлены существованием регулярной сети латеральных водородных связей, образуемых молекулами воды при взаимодействии с головками фосфолипидов. Особая роль двухвалентных ионов в уплотнении бислоя, которое проявляется в резком увеличении температуры фазового перехода и резком увеличении поверхностного натяжения бислоя, определяется способностью этих ионов участвовать в создании межмолекулярных связей [1].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Ф., Смирнова Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях. — М.: Наука, 1992, С.136.
2. Армстронг К. Ионные токи, ворота и воротные токи /Мембраны: ионные каналы. — М.: Мир, 1981, С.98-128.
3. Ермаков Ю.А., Махмудова С.С., Шевченко Е.В., Лобышев В.И. Влияние бериллия на электростатические и термодинамические свойства мембран из дипальмитоиллецитина /Биологич. мембраны. — 1993, т.10, № 2, С.212-224.
4. Маркин В.С., Козлов М.М. Влияние двухвалентных катионов на температуру фазового перехода в липидных мембранах /Биофизика. — 1984, т.29, С.65-69.
5. Микаэлян Л.Г., Аджян С.А. Физико-химические характеристики плоских липидных мембран при фазовом переходе /Биофизика. — 1986, т.31, С.643-646.
6. Antonov V.F., Pertov V.V., Molnar A.A., et al. The appearance of single-ion channels in unmodified lipid bilayer membranes at the phase transition temperature. /Nature. — 1980, v.283, P.585-586.

7. Cevs G., Marsh D. Phospholipid bilayers. Physical Principles and Models. /Awiley-Interscience P. John-Wiley-Sons. — 1987, P.240.
8. Cullis P.R., Hope M.J., de Kruijff B. et al. Phospholipids and cellular regulation /Ed. Kuo J.F. Boca-raton: CRC Press Inc. — 1985, P.1-60.
9. Graddick W.A., Stomatoff J.B., Eisenberger F. et al. Order — disorder and pretransition in dipalmitoyl phosphatidylcholine multilayers /Biochim. Biophys. Res. Commun. — 1979, v.89, P.907-912.
10. Gumber S.C. Nonenzymatic phosphorylation of polyphosphoinositides and phosphatidic acid is catalyzed by bivalent metal ions /Biochem.J. — 1989, v.232 (2), P.617-619.
11. Maggio B., Sturtevant J.M., Ju R.R. Effect of calcium ions on the thermotropic behavior of neutral and anionic glycosphingolipids /Biochim. Biophys. Acta. — 1987, v.901, P.173-183.
12. Ohki S., Ohshima H. Divalent cations induced phosphatidic acid membrane tension /Biochim. Biophys. Acta. — 1985, v.812, P.147-156.
13. Papanadjopoulos D. Effect of bivalent cations and protons on thermotropic properties of phospholipid membranes /J. Colloid Interface Sci. — 1987, v.58, P.459-470.
14. Small E.V., Mandershood J.G., de Kruijff B., de Gier J. Consequence of the interaction of calcium with dioleoyl phosphatidic acid containing model membranes changed in membrane permeability /Biochim. Biophys. Acta. — 1986, v.860, № 1, P.99-103.
15. Tenchov B.G., Lis L.J., Quinn F.J. Mechanism and Kinetics of the subtransition in hydrated L — dipalmitoylphosphatidylcholine /Biochim. Biophys. Acta. — 1987, v.897, P.143-151.

### Summary

Effect of bivalent ions on a physical properties of bilayer membranes (BLM) formed from zwitterion and acidic lipids was studied. The difference of Me dependence for these two lipids was obtained. The biological application of considered problem has been discussed.

© ОСИПЕНКО Б.Г., 1995  
УДК 616.36:615.9

## МИКРОСОМАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ ЭЛЕКТРОНОВ В МЕХАНИЗМЕ НЕКРОТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ДИМЕТИЛНИТРОЗАМИНОМ

Осипенко Б.Г.

(Иркутский государственный медицинский университет)

**Резюме:** Токсическое повреждение печени диметилнитрозамином связано с глубокими нарушениями функций монооксигеназной системы гепатоцитов.

Исследовали спектральные характеристики цитохрома Р-450 и электрон-транспортные свойства НАДФН- и НАДН-зависимых компонентов цепей микросомального окисления в условиях метаболизма диметилнитрозамина (ДМНА) до формальдегида в микросомальных мембранах печени. ДМНА угнетал восстановление цитохрома Р-450 и нитротетразолия в микросомальных мембранах, а также активировал 2,6-дихлорфенолиндифенол: редуктазу, зависимую от НАДФН.

Анализируются молекулярные механизмы инактивации цитохрома Р-450 и связанные с ними повреждения микросомального транспорта электронов.

Некроз печени, клинически фиксируемый нередко как острый гепатит неясной этиологии, во многих случаях является следствием токсического воздействия химических веществ (ксенобиотиков). Среди таких веществ известны распространенные продукты бытовой химии: хлорированные углеводороды циклического и алифатического рядов, нитрозамины, Д-галактозамин, аллиловый и изопропиловый спирты, азо-соединения, составляющие основу красителей для волос или используемых в качестве стабилизаторов для продуктов питания («желтый для-масла» — диметилламиноазобензол), а также яды растительного происхождения (алкалоиды бледной поганки). Клинически установлено развитие некроза печени при употреблении таких лекарственных средств, как парацетамол, аминопирипирин, фенотиазины, левомицетин, тетрациклин, стрептомицин, клиндамицин, цефалотин, ПАСК, гидразид изо-



никотиновой кислоты, этионамид, циклосерин, пиазионамид, поливинилпиралидон, фенопразин, гелиотрин, галатан [8-10,15].

Природа гепатонекрогенного действия химических веществ в деталях не изучена. Однако в экспериментах на животных были получены данные, указывающие, что механизмы возникновения некроза клеток печени при воздействии ксенобиотиков тесно связаны с их метаболизмом в системе монооксигеназ, в ходе которого эта система повреждается [3].

Система, осуществляющая 1 фазу биотрансформации ксенобиотиков, локализована в микросомальных мембранах гепатоцитов. Она представлена цитохромом P-450 и его редуктазой, катализирующей перенос электронов на цитохром от кофермента НАДФН. Цитохром P-450 исполняет функции универсальной монооксигеназы по отношению к экзогенным и эндогенным ядам. Он осуществляет связывание субстратов-ксенобиотиков, их активацию и активацию кислорода, окисляющего (гидроксилирующего) субстраты. Метаболизм одной молекулы ксенобиотика сопряжен с двухэлектронным восстановлением окисленного цитохрома P-450 и его комплекса с субстратом. Один электрон поставляется цитохромом P-450: редуктазой от НАДФН, второй, по-видимому, тем же путем, но допускают, что он может транспортироваться от НАДН другой электрон-транспортной системой микросом. Последняя включает в себя НАДН цитохром  $v_5$ : оксидоредуктазу, цитохром  $v_5$  и неидентифицированный конечный акцептор электронов. НАДФН- и НАДН-зависимые цепи переноса электронов в микросомах печени пространственно разбединены. Ряд исследователей полагает, что они связаны между собой цитохромом  $v_5$ , осуществляющим транспорт электронов между цепями [1].

Ксенобиотики, метаболизирующиеся в монооксигеназной системе, как правило, активируют НАДФН-цитохром P-450: редуктазу и восстановление цитохрома P-450 [1]. Вместе с тем показано, что ксенобиотики гепатонекрогенного действия могут повреждать, по крайней мере, один из компонентов этой системы — цитохром P-450 и инициировать тем самым процессы деградации внутриклеточных мембран, приводящие к некрозу клеток печени [3]. Взаимоотношения компонентов электрон-транспортных систем микросомальных мембран и характер их повреждения при воздействии гепатонекрогенных ядов не изучены, в связи с чем мы исследовали эти вопросы на примере одного из сильнейших гепатонекрогенных ксенобиотиков — диметилнитрозамин (ДМНА).

## Методы и материал

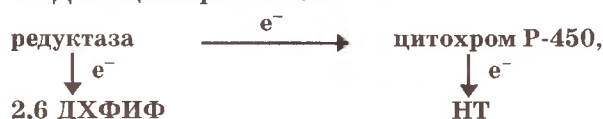
В работе использовали печень нелинейных белых крыс-самцов массой 200-250 граммов. Микросомальные мембраны клеток печени получали дифференциальным ультрацентрифугированием при 105000 g с помощью ультрацентрифуги VAS-601 [4]. Скорость метаболизма ДМНА до формальдегида в микросомальных мембранах печени определяли методом Nash [12]. Инкубационная среда содержала: 1,5 мг белка · мл<sup>-1</sup>, 3 мМ НАДФН, 16 мМ MgCl<sub>2</sub> и 40 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4). Начальная концентрация ДМНА составляла 6 мМ.

Процессы транспорта электронов в цепях микросомального окисления при воздействии ДМНА изучали с помощью дихлорфенолиндофенол: — нитротетразолий: — и калий ферроцианид: редуктазных реакций [4]. Инкубационные среды объемом 4 мл соответственно методу содержали:

1. 100 мкМ НАДФН, 40 мкМ 2,6-дихлорфенолиндофенол (ДХФИФ), 100 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4), 50 мкг белка микросом;
- 2-4. 50 мкМ НАДФН, 20 мкМ нитротетразолий (НТ), 100 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4), 60 мкг белка микросом;
5. 100 мкМ НАДН, 40 мкМ 2,6-дихлорфенолиндофенол, 100 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4), 25 мкг белка микросом;
6. 100 мкМ НАДН, 600 мкМ K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, 100 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4), 25 мкг белка микросом;
7. 50 мкМ НАДН, 20 мкМ нитротетразолий, 100 мМ трис · HCl буфер (pH 7,4), 25 мкг белка микросом.

ДМНА вносили в пробы до концентрации 6 мМ. Указанные реакции позволяли судить об электрон-донорных и электрон-акцепторных свойствах всех компонентов цепей микросомального окисления:

### НАДФН-цитохром P-450:



### НАДН-цитохром $v_5$ :



Кинетические исследования процессов восстановления цитохромов P-450 и  $v_5$  электронами, поставляемыми НАДФН или НАДН, проводили с помощью абсорбционного монитора фирмы «JSCO» при  $\lambda$  450 нм/485 нм и 408 нм/485 нм соответственно [1]. Содержание белков в микросомальной фракции печени определяли методом Лоури.

Таблица I

Состояние редуктазной активности компонентов НАДФН- и НАДН-зависимых систем переноса электронов микросом печени крыс при воздействии ДМНА

№ Редуктазы	Условия опыта	Активность нмоль/мин·мг белка ( $\bar{x}$ -S $\bar{x}$ t, n=10)	%
1. НАДФН-ДХФИФ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 20 мин	136±2,1 156±4,0	p<0,01 115
2. НАДФН-НТ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 20 мин.	32±0,3 3±0,6	p<0,001 9
3. НАДФН-НТ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА+ барбатирование O <sub>2</sub>	26±0,6 16±1,6	p<0,001 61
4. НАДФН-НТ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 0 мин.	34±1,8 22±1,0	p<0,001 65
5. НАДН-ДХФИФ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 20 мин.	187±13 147±12	p<0,02 78
6. НАДН-K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> : редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 20 мин.	5354±67 1070±20	p<0,001 20
7. НАДН-НТ: редуктаза	Микросомы Микросомы+ДМНА, инкубация 20 мин.	32±6,0 25±0,9	p<0,01 78

## Результаты и обсуждение

В свете данных о способности ксенобиотиков, метаболизирующихся в микросомах с помощью цитохрома Р-450, активировать систему монооксигеназ мы надеялись получить результаты, соответствующие этому положению и в экспериментах с ДМНА. Результаты, однако, оказались неожиданными (табл.1).

Снятие электронов с первого звена НАДФН-зависимой цепи с помощью 2,6-дихлорфенолиндифенол: редуктазной реакции показало, что 20-минутная инкубация микросом печени крыс с ДМНА увеличивала электрон-донорную активность этого компонента до 115%. Исследование в этих условиях НАДФН-нитротетразолий: редуктазной реакции, позволяющей судить о переносе электронов на конечном участке цепи, дало возможность выявить резкое ее угнетение (на 91%). Барбатирувание микросом кислородом перед инкубацией с ДМНА снижало эффект его воздействия. Уменьшение НАДФН-нитротетразолий: редуктазной активности было найдено также в условиях введения ДМНА в инкубационную среду непосредственно перед исследованием.

Изучение состояния НАДН-редуктазных реакции показало снижение электрон-донорных свойств НАДН-цитохром:  $v_5$ : редуктазы на 80%, а цитохрома  $v_5$  — на 20%.

В плане поставленных задач наибольший интерес представляли данные о резком снижении скорости НАДФН-нитротетразолий: редуктазной реакции, указывающие на угнетение процессов восстановления цитохрома Р-450.

Кинетические исследования показали, что ДМНА практически не влиял на восстановление цитохрома  $v_5$  в присутствии НАДН. Редукция же цитохрома Р-450 электронами, поставляемыми НАДФН, при инкубации с ДМНА резко снижалась (рис.1). Вместе с тем непосредственное восстановление цитохрома Р-450 дитионитом, когда исключалось участие редуктазы, оказалось достаточно эффективным (рис.2). Такие данные указывали на то, что нарушение транспорта электронов происходило на уровне активного центра цитохрома Р-450.

Механизмы переноса электронов на железо

ΔE 450/485

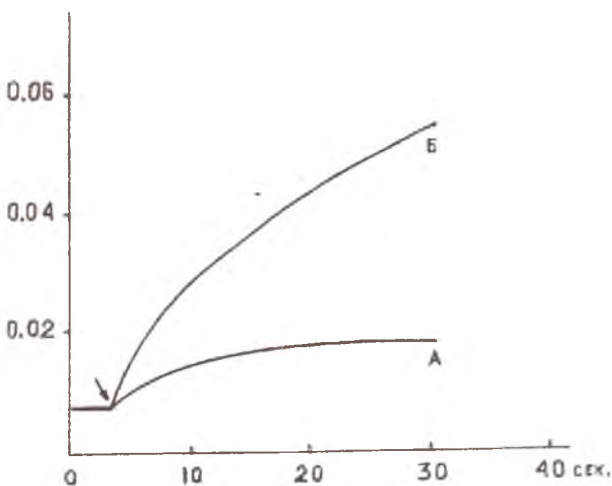


Рис. 1. А) Кинетика восстановления цитохрома Р-450 микросом клеток печени крысы НАДФН после 20-минутной инкубации с ДМНА (6 мМ). Б) кинетика восстановления цитохрома Р-450 интактных микросом клеток печени крысы. Момент добавления НАДФН (4 мМ) указан стрелкой. Содержание микросомального белка в пробе = 500 мкг/мл.

ΔE 450/485

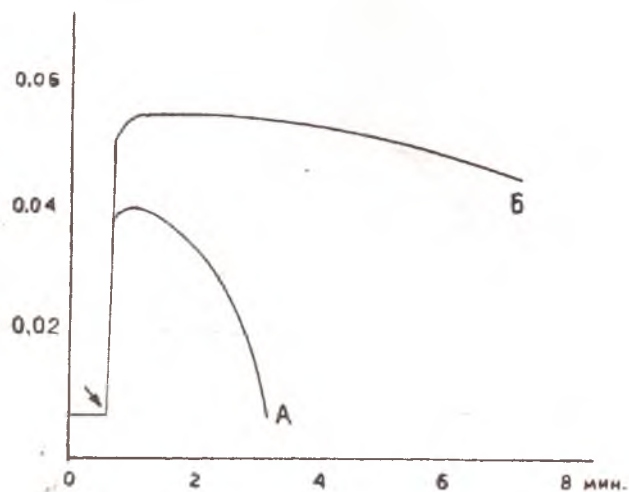


Рис. 2. А) Кинетика восстановления цитохрома Р-450 микросом клеток печени крысы дитионитом натрия в условиях предварительной 20-минутной инкубации с ДМНА (6 мМ). Б) Кинетика восстановления цитохрома Р-450 интактных микросом клеток печени крысы. Момент добавления дитионита в инкубационную среду, содержащую СО-комплекс гемопротенида указан стрелкой. Содержание микросомального белка в пробе = 500 мкг/мл.

гема в активном центре цитохрома Р-450 еще недостаточно изучены. Однако известно, что в этом процессе участвует, по крайней мере, одна из двух имеющихся там тиоловых групп [7]. Особая роль тиолов в биологических реакциях окисления и восстановления, их высокая реакционная активность и чувствительность к ингибиторам дают основания в наших условиях видеть причину нарушения переноса электронов от НАДФН-цитохром Р-450: редуктазы до железа гема цитохрома Р-450 в блокировании тиоловых групп его активного центра.

Существует мнение, что повреждающим макромолекулы тканей реагентом при воздействии ДМНА является его метаболит метильный радикал. Метилирование HS-групп белков с образованием S-метилцистеина обнаружено при отравлениях ДМНА животных [12]. Но снижение интенсивности восстановления цитохрома Р-450 сразу же после введения ДМНА в инкубационную среду (табл.1), когда появление массивного пула метильных радикалов исключено (период полураспада ДМНА в микросомах печени равен 7 часам), делает более правомерным положение, в соответствии с которым инактивация цитохрома Р-450 связана со взаимодействием его тиоловых групп с нитрозогруппой ДМНА. В пользу такого положения свидетельствуют данные о чрезвычайно высоком сродстве нитрозогруппы ДМНА к тиолам, что, по мнению Argus и соавторов, лежит в основе денатурирующей белки активности этого вещества [6].

Повреждение транспорта электронов на уровне цитохрома Р-450 при воздействии ДМНА ставило важный вопрос: определяется ли метаболизм ДМНА функциями монооксигеназной системы? Значимость этой системы для процессов биотрансформации ДМНА неоднократно ставилась под сомнение [5,12]. Метаболизм ДМНА в микросомах не активировался классическими индукторами микросомального гидроксилрования и не угнетался его ингибиторами [5]. В наших условиях после 20-минутной инкубации, когда, согласно представленным в таблице 1 данным, об-



наруживалось резкое угнетение процессов восстановления цитохрома P-450, скорость метаболизма ДМНА в микросомальных мембранах печени была довольно высока — 5,25 нМолей НСОН (мг белка · мин)<sup>-1</sup>. Казалось, такие результаты исключали роль монооксигеназной системы в биотрансформации яда. Но метаболизм ДМНА блокировался окисью углерода в присутствии дитионита. Поскольку окись углерода является мощным ингибитором цитохрома P-450, а другие чувствительные к СО ферментные системы в микросомах отсутствуют, исключение этого гемопротеида из процессов биотрансформации ДМНА неоправдано. Как же функционирует монооксигеназная система в этих условиях?

Воздействие ДМНА увеличивает в клетках скорость реокисления НАДФН [11]. В совокупности с возрастанием активности НАДФН-цитохром р-450: редуктазы этот процесс определяет усиленную продукцию электронов на данном флавопротеиде, но они не идут на восстановление железа гема цитохрома P-450. Можно допустить, что частично электроны реализуются в процессах восстановления цитохрома  $v_3$ , активность редуктазы которого в это время понижена. Такой путь транспорта электронов возможен [1]. Однако данные о частичном восстановлении нитротетразолий: редуктазной активности при предварительном насыщении микросом кислородом делают более вероятным другой путь. НАДФН-цитохром P-450: редуктаза активно переносит электроны на кислород, продуцируя тем самым супероксид-анион-радикал [14]. Этот радикал является донором электрона для нитротетразолия [2], восстанавливая его в наших условиях опыта.

В совокупности изложенные данные позволяют рассматривать связь процессов метаболизма ДМНА и механизмов его гепатонекрогенного действия на уровне свободнорадикальных реакций. В этих реакциях ДМНА, по-видимому, выступает в качестве разобщителя микросомального гидроксигенерации, потенцируя генерацию супероксид-анион-радикалов в монооксигеназной системе печени. При этом супероксид кислорода вовлекается в процессы метаболизма яда и служит инициатором свободнорадикального переокисления липидов, лежащего в основе деградации мембран гепатоцитов. Ряд сообщений о продуцировании свободных радикалов кислорода в ходе метаболизма некоторых ксенобиотиков в монооксигеназной системе печени позволяет считать, что разобщение процессов микросомального окисления и гидроксигенерации может лежать в основе универсальных и первичных механизмов гепатонекрогенного действия экзогенных и эндогенных ядов [13-14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление.— М.: Наука, 1975, — 327 с.
2. Ляхович В.В., Мишин В.М., Покровский А.Г. Взаимосвязь между генерацией анион-радикалов кислорода и восстановлением искусственных акцепторов и цитохрома P-450 НАДФН-цитохром-с:редуктазой /Биохимия. — 1977, 41, 7,

С.1323-1329.

3. Осипенко Б.Г. Молекулярные механизмы токсического некроза печени /Печень, стресс, экология. — Новосибирск-Иркутск, 1994, С.40-44.
4. Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова Г.А. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте. — Иркутск, 1990, — 214 с.
5. Appel E., Schwarz M., Kunz W. Influences of inducers and inhibitors of the microsomal monooxygenase system on the alkylating intensity of dimethylnitrosamine in mice /J.Cancer Res. and Clin. Oncol. — 1979, 94, 1, P.47-61.
6. Argus M., Arcos J., Alam A. Studies on the denaturation of biological macromolecules by chemical carcinogens. 11. The reactivity of sulfhydryl groups of ovalbumin /Arzneimittel-Forsch. — 1966, 16, 3, P.533.
7. Chhampion P., Stallard B., Wagner G., Gunsalus I. Resonance raman dection of a F-S bund in cytochrome P-450 /Cytochrome P-450, Structure and Function. — Minsk, 1982, P.7.
8. Clark R., Boorirakchanyavat V., Davidson A., Tompson R. et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol /Lancet. — 1973, 7794, P.66-69.
9. Jshak K.G., Yrey N.S. Hepatic injury associated with the phenothiazines /Arch. Pathol. — 1972, 93, 4, P.283-304.
10. Kanetaka T., Oda T. Toxic liver injuries / Acta pathol. jap. — 1973, 23, 3, P.617-627.
11. Kohen E., Kohen C., Airschberg J., Wouters A., Thorell B. The differential effects of the carcinogen dimethylnitrosamine on isocitrate and 6-phosphogluconate methabolism in single intact cells / Biochim. et Biophys. Acta. — 1982, 720, 4, P.420-424.
12. Lake B., Harris R., Collins M., Cottrel R. et al. Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in vitro by rat-liver preparations /Xenobiotica. — 1982, 12, 9, P.569-579.
13. Lampe J., Butschac G. The role of cytochrome P-450 in the toxicity of xenobiotics /Pharmazie. — 1978, 33, 7, P.501-511.
14. Sies H., Groot H. de. Role of reactive oxigen species in cell toxicity /Toxicol. Lett. — 1992, v.64-65, spec. Issue, P.547-551.
15. Stenback F., Pellinen L., Rautio A., Pasanen M. et al. Mechanism of action of toxic chemicals in the liver. An experimental study /11th Nort Congr. Forensic Med. and Odontol. — Oulu, 1991/Acta Univ. Oulnen D. — 1992, 237, P.101-118.

## Summary

Toxic damage of the liver by dimethylnitrosamine is associated with profound impairment of the hepatocyte monooxygenase system.

We investigated the spectral characteristics of cytochrome P-450 and electron transfer properties of NADPH- and NADH-dependent components of microsomal oxidation chains in the conditions of hepatic microsomal biotransformation dimethylnitrosamine (DMNA) up to formaldehyde.

DMNA was shown to induce suppressed cytochrom P-450 and nitrotetrazole reduction in the microsomal membranes and activated 2,6-dichlorphenol indophenol reductase in the presence of NADPH.

The molecular mechanisms of cytochrome P-450 inactivation and related microsomal electron transfer damage are analyzed.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** редакция сочла необходимым возникшую дискуссию между автором и рецензентом вынести на обсуждение на страницы журнала.

## РЕЦЕНЗИЯ проф. В.И.Кулинского

на статью Б.Г.Осипенко «Микросомальный транспорт электронов в механизме некротоксического повреждения печени диметилнитрозамином»

Статья представляет бесспорный интерес и

может быть опубликована в журнале после доработки с учетом следующих замечаний:

1. Название работы не совсем соответствует содержанию. Она посвящена не вообще повреждению печени, а повреждению ДМНА. Слово «механизм» недостаточно мотивировано: основное содержание — транспорт электронов; о механиз-



ме говорится только в обсуждении и в предположительной форме. Более оправданным было бы название «Микросомальный транспорт электронов при повреждении печени ДМНА».

2. Размер без ущерба может быть сокращен: введение содержит известные данные, в методах приведена известная схема (она есть, например, в «Биохимии человека»), обсуждение также слишком пространно. Впрочем, схема на стр.9 может быть использована, но в обсуждении, если на каждой стрелке проставить изменения транспорта в % и обсудить их.

3. В резюме лучше излагать то, что установлено в работе.

4. В обсуждении нужно четко отделить факты от предположений и интерпретаций — последние излагаются как бесспорные (это вообще свойственно русским статьям по цитохрому P-450).

5. Литература — в основном до 1985 г. (11 работ из 15), за последующие 9 лет — только 4 работы, из них 2 принадлежат автору. Надо обновить. Можно обойтись без названия статей — это не принято в большинстве журналов и удорожает набор.

6. Рисунки лучше дать по средним величинам и обязательно с ошибками.

## ПОВТОРНАЯ РЕЦЕНЗИЯ

проф. В.И.Кулинского

на статью Б.Г.Осипенко «Микросомальный транспорт электронов в механизме некротоксического повреждения печени диметилнитрозаминном»

Автор статьи отверг все замечания 1-й рецензии. Правда, в его ответе есть фраза «значит, их часть... учтена», но по ответу этого не видно. К сожалению, редакция не передала первичный текст статьи, и поэтому судить о внесении изменений нельзя.

Разберем конкретные замечания 1-й рецензии и ответы автора на них.

1. Название статьи не может быть шире ее содержания. Автор мотивирует сохранение первичного очень широкого названия тем, что он планирует «формирование единой гипотезы о биохимических механизмах гепатоксического действия ксенобиотиков» путем публикации целой серии статей, однако это неубедительно.

Пока неясно, реально ли обоснование такой единой гипотезы, следует учесть, что автор справедливо указывает, что изученный им ДМНА — один из сильнейших гепатонекрогенных ксенобиотиков, и поэтому полученные для него данные совсем необязательно относятся к другим веществам. Предложенное в первой рецензии название «Микросомальный транспорт электронов при повреждении печени ДМНА» полностью соответствует содержанию статьи.

2. Это замечание мне представляется разумным для облегчения восприятия статьи, но настаивать не буду.

3. Резюме, безусловно, должно соответствовать фактам, а не их интерпретации. Поэтому первая фраза резюме второго текста статьи «Токсическое повреждение печени гепатотропными ядами связано с глубокими нарушениями монооксигеназной системы гепатоцитов» неуместна — никаких ядов, кроме ДМНА, автор не изучал в данном материале. При желании автора ее можно сохранить, если она начнется со слов «Предполагается, что...»

4. Обсуждение на с.11 надо смягчить, указав, что генерация  $O_2$  при воздействии ДМНА и вовлечение  $O_2$  в метаболизм яда — предположения,

как и следующая фраза, что далее идет ПОЛ и деградация мембран гепатоцитов. Известность таких процессов в общем виде не означает, что они реализуются и при воздействии ДМНА.

5. Устарелость литературы, к сожалению, очевидна. В первой статье автор согласился с таким замечанием и внес дополнительные ссылки, здесь он отказывается от такой работы. «Medline» есть в ВСП РАМН, РЖ тоже продолжает выходить.

6. Автор мотивирует отказ от приведения на рисунок средних данных с их ошибками тем, что «в адсорбционных спектрах исключаются средние величины, а ошибки описываются ошибками прибора» и указывает, что он приводит «типичные спектры». Это классическая ошибка достатистической эры в биологии и медицине, которая уже оставлена даже клиницистами и морфологами. Конечно, каждый спектр индивидуален и может быть приведен как пример. Но отбор «типичных спектров» может быть только субъективным (так же, как отбор клинических примеров или микрофотографий). Необходимо на серии спектров, полученных на разных биологических образцах, посчитать и дать средние величины и их ошибки и изменение спектров доказать на примерами, а статистически.

## Дополнительные замечания

7. Фраза «Система, осуществляющая биотрансформацию ксенобиотиков, локализована в микросомальных мембранах гепатоцитов. Она представлена цитохромом P-450 и его редуктазой» относится не биотрансформации в целом, а только к ее первой фазе и, более того, к одной (правда, самой важной) системе этой фазы. Вторую и третью фазы инактивации автор не затрагивает.

8. В таблице и в тексте активности ферментных систем выражаются не в нМ (это единицы концентрации), а в нмолях (единицах количества метаболитированного вещества или продукта). Что означает «см<sup>-1</sup>»? Правильно нмоль/мин. на 1 мг белка. В этой же таблице, на наш взгляд, лучше дать не % к исходному, а изменения (не 115, а +15%; не 9%, а -91%).

9. Метод Nash цитируется по статье другого автора — Уане.

10. Участие монооксигеназной системы в метаболизме ДМНА (с.) спорно, т.к. автор приводит данные не только в пользу этого, но и против.

11. Предположение, что разобшение цепи переноса  $e^-$  системой цитохрома P-450 может приводить к накоплению  $O_2^+$ , который является донором  $e^-$  для нитротетразолия (НТ), очень ответственно, т.к. именно этим автор объясняет активацию ПОЛ и деградацию мембран гепатоцитов. Это вызывает ряд вопросов: А) Обычно накопление  $O_2^+$  и активацию ПОЛ связывают с активацией системы цитохрома P-450, автор же делает противоположное предположение. Верно ли утверждение, что это предположение высказано в работах [13, 14]? По названию это неясно. Б) Если  $O_2^+$  накапливается и восстанавливает НТ, то последний процесс должен увеличиваться, а таблица четко показывает, что он, наоборот, снижался: в цепи НАДН — на 22%, а в цепи НАДФН — даже на 91%. Если восстановление НТ ингибировано в 10 раз, то как можно это связать с предположением, сделанным автором?

В своем ответе 10.05 автор принял часть наших замечаний, но отверг замечания о неправильности термина «механизм» в заглавии, необходимость статобработки и обновления литературы. Я по-прежнему считаю их справедливыми (см. доп. замечания 10 и 11). Что касается трудностей ста-

то обработки кинетических кривых, то они преувеличены, — можно и несложно применить дисперсионный анализ, а в качестве интегрального показателя использовать площадь под кривой в целом и ее отдельными фрагментами.

Остаюсь при мнении, что статья может быть опубликована, но с учетом замечаний. Если автор останется на своей позиции, то целесообразно: а) направить статью другому рецензенту, приложив все рецензии и ответы; б) опубликовать статью, но сделать примечание редакции, о спорных вопросах.

## ОТВЕТ

на рецензию проф. В.И.Кулинского на статью Б.Г.Осипенко «Микросомальный транспорт электронов в механизме повреждения печени диметилнитрозамином»

В «Сибирском медицинском журнале» автором предполагается опубликование серии статей, посвященных расшифровке патогенетических механизмов развития некротического повреждения печени при воздействии химических соединений, включая лекарственные препараты. В этих работах на основе анализа и обобщения литературы, а также результатов собственных исследований, полученных на модели интоксикаций одним из сильнейших гепатотропных ядов и канцерогенов, с которыми постоянно контактирует человек, — диметилнитрозамином, будут последовательно изложены молекулярные механизмы, лежащие в основе некротического повреждения печени химическими веществами. Цель названной серии — формирование единой гипотезы о биохимических механизмах гепатотоксического действия ксенобиотиков.

Первая статья серии «Цитохром Р-450 в проблеме токсического повреждения печени» в «Сибирском медицинском журнале» опубликована. В ней в качестве ведущего патогенетического механизма развития токсического некроза печени рассматривается повреждение микросомальной системы монооксигеназ, в которой метаболизируются эндогенные и экзогенные яды. В настоящей статье описываются биохимические механизмы повреждения этой системы при метаболизме яда.

В представленной рецензии нет замечаний по сути изложенных в статье материалов о биохимической природе повреждения микросомальной системы монооксигеназ. Замечания касаются некоторой технической коррекции статьи, и значительная их часть, внесенная в текст рецензентом, учтена. Вместе с тем в свете поставленных перед серией статей целей реализация некоторых замечаний рецензента представляется нерациональной.

1. Рецензент рекомендует вместо названия «Микросомальный транспорт электронов в механизме некротического повреждения печени» более узкое: «Микросомальный транспорт электронов при повреждении печени ДМНА». Такое изменение возможно, но при сужении проблемы, что в плане поставленных задач вряд ли целесообразно. По мнению рецензента слово «механизм» здесь недостаточно мотивировано. Однако если нарушение транспорта электронов составляет основу повреждения функций любой электрон-транспортной системы, а это повреждение определяет узловы механизмы развивающейся биохимической патологии, то возражение рецензента в данном случае недостаточно убедительно.

2. Рецензент отмечает: «Размер без ущерба может быть сокращен: введение содержит известные данные, в методах приведена известная схе-

ма (она есть, например, в «Биохимии человека»), обсуждение также слишком пространно.

— Объем статьи составляет 7,5 страницы, что соответствует рекомендации редакции. Во введении действительно содержатся опубликованные данные. Но нам кажется затруднительным написание введения на основе неизвестных данных. Так для обоснования необходимости исследования и последующей их интерпретации изложены литературные сведения относительно некрогенного действия ряда химических веществ, описана связь некрогенных эффектов с метаболизмом этих веществ в монооксигеназной системе и с ее повреждением. Известны ли эти сведения, опубликованные в зарубежных журналах различной специализации, широкому кругу практических врачей и исследователей — вопрос дискуссионный.

Схема, изложенная в методах исследования, представлена для быстрой ориентации читателя, с какого компонента электрон-транспортных цепей с помощью акцепторов снимаются электроны. Целесообразность отправления читателя в ходе восприятия материала к специальным источникам информации вряд ли оправдана.

Схема могла быть использована в обсуждении, как это рекомендует рецензент, но, согласно требованию редакции, повторение материала таблиц в рисунках не допускается. Относительно замечания: «обсуждение также слишком пространно» напомним, что раздел «Результаты и обсуждение» изложен на трех страницах машинописного текста!

3. Рецензент считает: «в резюме лучше излагать то, что установлено в работе».

— В резюме написаны только факты, установленные в настоящей работе.

4. Согласно заключению рецензента, «в обсуждении нужно четко отделить факты от предположений и интерпретаций» — последние излагаются как бесспорные (это вообще свойственно русским статьям по цитохрому Р-450).

— Несмотря на то что результаты исследования, где излагаются факты, и обсуждение, включающее интерпретацию фактов, согласно требованиям редакции, написаны под единой рубрикой, в статье факты четко отделены от предположений и интерпретаций. В качестве фактов определены: активация НАДФН-цитохром Р-450: редуктазы, блокирование переноса электронов на участке между цитохромом Р-450 и его редуктазой, почти полная утрата способности гема цитохрома Р-450 к восстановлению НАДФН, угнетение транспорта электронов в НАДФН-зависимой системе микросом и блокирование метаболизма ДМНА окисью углерода.

В обсуждении на основе анализа литературных сведений определяются пути реализации обнаруженных нарушений транспорта электронов в мембранах гепатоцитов, которая морфологически проявляется в некрозе клеток печени. Бесспорности в этих суждениях нет, но они опираются на конкретные установленные наукой факты. Такой подход принят и русскими и зарубежными авторами при публикации статей по цитохрому Р-450. Если рецензент не согласен с изложенной в статье интерпретацией и ему известны иные пути реализации найденных изменений и он может обосновать их, то замечания в рецензии, по видимому, следует конкретизировать.

5. Рецензент рекомендует обновить литературу и не включать в библиографию названия статей.

— Публикации по молекулярным механизмам токсического некроза печени и тем более по воп-



росам транспорта электронов в монооксигеназной системе при действии ксенобиотиков единичны. Это и определяет список литературы. Включение же названий статей в этот список предусматривается редакцией (см. «К сведению авторов»).

6. Рецензент отмечает: «Рисунки лучше дать по средним величинам и обязательно с ошибками».

— В статье представлены изменения типичных дифференциальных спектров цитохрома Р-450 во время химических реакций, записанных абсорбционным монитором фирмы «JSCO». В абсорбционных спектрах исключаются средние величины, а ошибки описываются ошибками прибора.

Д.м.н., профессор Б.Г.Осипенко  
6 марта 1995 г.

### ОТВЕТ автора

на дополнение к повторной рецензии  
проф.В.И.Кулинского от 12.05.95 на статью  
Б.Г.Осипенко «Микросомальный транспорт  
электронов в механизме некротического  
повреждения печени диметилнитрозамином»

1. Замечание рецензента: метод Nash цитируется по статье другого автора.

Ответ: Метод Nash разработан для определения формальдегида в воде. Мы использовали метод Nash, адаптированный для определения формальдегида при метаболизме ДМНА в микросомальной фракции печени с соблюдением условий опыта и концентраций исходных продуктов реакции, отработанных Lake при адаптации. В такой ситуации ссылка на работу Lake более корректна.

2. Замечание: Участие монооксигеназной системы в метаболизме ДМНА спорно, т.к. автор приводит данные не только в пользу этого, но и против.

Ответ: В статье приведены ссылки на авторов, которые высказывали сомнения по поводу роли микросомальной системы в метаболизме ДМНА. Но высказать сомнение еще не означает опровергнуть общеизвестный факт. Сомнения были вызваны нетипичным «поведением» монооксигеназной системы при метаболизме в ней ДМНА и способностью ферментов рН 5-фракции печени в небольшом объеме метаболизировать это вещество. Последующего развития в литературе указанные взгляды не получили. В действительности же определяющая роль монооксигеназной системы в процессах деметилирования ДМНА была экспериментально обоснована еще в 1958 году Heath и Magee. В последующем выводы этих авторов были подтверждены многочисленными разработками различных авторов (библиографии не менее 100 источников). Мы не могли обойти высказанные сомнения и проверили значимость монооксигеназной системы для метаболизма ДМНА в наших условиях эксперимента. Эксперимент показал, что мы имеем дело с монооксигеназной системой, а не с какой-либо другой системой, метаболизирующей ДМНА. В ином варианте привязка полученных данных к системе монооксигеназ оказалась бы недостаточно обоснованной.

3. Замечание: Предположение, что разобщение цепи переноса  $e^-$  системой цитохрома Р-450 может приводить к накоплению  $O_2^+$ , который является донором  $e^-$  для нитротетразолия (НТ), очень ответственно, т.к. именно этим автор объясняет активацию ПОЛ и деградацию мембран гепатоцитов.

Ответ: Замечание рецензента сложно в связи с нечеткостью формулировок и их несоответствия текстовому материалу статьи. Так, «... разобще-

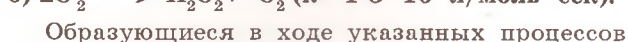
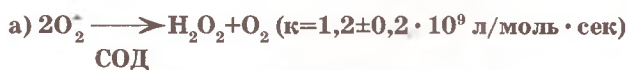
ния цепи переноса электронов системой цитохрома Р-450» не бывает. Это выражение биохимически неправомерно. Речь, по-видимому, идет о разобщении процессов гидроксигенирования или процессов транспорта электронов и гидроксигенирования в цепи «микросомального окисления», содержащей в качестве узлового звена цитохром Р-450. В связи с этим подчеркнем, что автор статьи не объяснял деградацию мембран и активацию ПОЛ способностью  $O_2^+$  быть донором электронов для нитротетразолия. Более того, в тексте не говорится о накоплении  $O_2^+$ . В статье в предположительной форме сказано, что «в этих реакциях ДМНА, по-видимому, выступает в качестве разобщителя микросомального гидроксигенирования, потенцируя генерацию  $O_2^+$  в монооксигеназной системе печени. При этом  $O_2^+$  вовлекается в процессы метаболизма яда и служит инициатором свободнорадикального перекисления липидов».

То, что  $O_2^+$  инициирует цепные свободнорадикальные процессы — хорошо известный в литературе факт. О том, что цепные свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов являются ведущим звеном в механизме деградации мембранных структур, имеются многочисленные публикации. В чем тогда сущность замечания рецензента?

Рецензент не дифференцирует энзиматический и свободнорадикальный пути перекисного окисления липидов. Последний путь приобретает особое значение в мембранной патологии клеток. Поскольку такой дифференцировки нет, то у рецензента возникает ряд вопросов:

Вопрос рецензента: «Обычно накопление  $O_2^+$  и активацию ПОЛ связывают с активацией системы цитохрома Р-450!?, автор же делает противоположное предположение».

Ответ: В статье не говорится о накоплении  $O_2^+$ . Генерация же  $O_2^+$  и интенсификация его продукции может быть опосредована не активацией всех компонентов монооксигеназной системы, а активацией лишь первого ее звена цитохром Р-450: редуктазы. Флавопротеиды, к которым относится этот фермент, являются наиболее активными продуцентами  $O_2^+$ . В корректных условиях метаболизма ДМНА, как показывает таблица 1, было обнаружено увеличение активности цитохром Р-450: редуктазы (НАДФН-ДХФИФ: редуктаза) и резкое снижение электрон-донорной активности цитохрома Р-450 (НТ: редуктаза), что говорило о нарушении способности железа гема цитохрома Р-450 к восстановлению электронами, поставляемыми редуктазой. Поскольку реализовать свою активность цитохром Р-450: редуктаза в условиях угнетения переноса электронов на железо гема цитохрома Р-450 могла лишь путем переноса  $e^-$  на кислород (другие акцепторы в этой системе неизвестны), мы сделали предположение о том, что на флавопротеиде продуцируется  $O_2^+$ . Усиленная генерация  $O_2^+$  не означает их накопление, так как они быстро либо отдают электроны акцепторам, превращаясь в молекулярный кислород, либо с помощью супероксиддисмутазы (СОД), или спонтанно дисмутируют согласно реакциям:



Образующиеся в ходе указанных процессов гидроперекиси являются мощными ингибиторами цитохрома Р-450. Они денатурируют его и



превращают в цитохром P-420. При этом перекисление липидов становится более интенсивным (цитохром P-420 при катализе реакции ПОЛ в несколько раз активней цитохрома P-450) и процесс приобретает свободнорадикальный характер. Он может катализироваться не только цитохромом P-420, но и другими денатурированными гемопротейдами, и даже негеминными комплексами железа. В литературе этот процесс хорошо изучен на примере пирофосфата железа. В совокупности приведенные хорошо известные в науке сведения показывают, что цитохром P-450 не может лимитировать процесс свободнорадикального образования липоперекисей и речи о корреляции между активацией всей монооксигеназной системы и активацией ПОЛ в этих условиях вести нельзя. В рассуждениях автора статьи нет противоречия.

Вопрос рецензента: «Если  $O_2^+$  накапливается и восстанавливает НТ, то последний процесс должен увеличиваться, а таблица четко показывает, что он, наоборот, снижается: в цепи НАДН — на 22%, а в цепи НАДФН — даже на 91%. Если восстановление НТ ингибировано в 10 раз, то как можно это связать с предположением, сделанным автором?»

Ответ: Основные положения ответа на этот вопрос описаны выше. Однако еще раз подчеркнем, что речь не идет о накоплении супероксид-анион-радикалов в системе. Кроме того, рецензент оперирует несопоставимыми по условиям эксперимента данными, делая однозначный вывод. В одном случае, где НТ использовался как акцептор электронов с цитохромом  $v_5$  и P-450, речь идет о «мягких» условиях функционирования монооксигеназной системы при метаболизме яда. В другом — об «экстремальных» условиях ее функционирования, когда в инкубационной среде принудительно создавались максимальные концентрации кислорода, не свойственные «нормальным» условиям функционирования микросом. В последнем опыте мы наблюдали некоторое возрастание (даже не нормализацию) сниженной активности НТ: редуктазы. Наиболее приемлемым объяснением природы такого эффекта могло служить положение, согласно которому восстановление НТ в микросомах частично (от 7 до 20%) может осуществляться супероксид-анион-радикалами. Этот феномен и был положен в основу объяснения некоторого увеличения концентрации НТ при нагнетании кислорода в инкубационную среду, но не более. Эти данные нельзя переносить на «нормально» функционирующие микросомы и тем более использовать в трактовке рецензента. Подметим, что они не изменяют положений, выдвинутых автором, поскольку снижение активности НТ: редуктазы наблюдалось во всех вариантах эксперимента.

Замечание рецензента: Верно ли утверждение, что это предположение высказано в работах [13,14]? По названию это не видно.

Ответ: Верно! Но автор настоящей статьи не несет ответственность за названия статей, написанных другими авторами.

Замечание рецензента: «В своем ответе 10.05 автор отверг замечания о неправильности термина «механизм» в заглавии, необходимости статобработки и обновления литературы. Я по-прежнему считаю их справедливыми».

Ответ: А) О термине «механизм».

ДМНА является гепатонекрогенным ядом. Морфологическое понятие «некроз» клетки неизбежно включает в себя процесс разрушения или деградации внутриклеточных мембран, биохимическую сущность которого непосредственно свя-

зывают со свободнорадикальным перекисным окислением липидов. Сам процесс ПОЛ, его активация или дезорганизация при патологических состояниях определяется характером и изменением процессов транспорта электронов в мембранных структурах. Поэтому при определении первопричин возникновения некроза в первую очередь говорят о транспорте электронов на уровне электрон-переносящих цепей внутриклеточных мембран. Об этом и идет разговор в статье; нарушение транспорта электронов если и не является основой механизма возникновения некроза клеток печени, то, по крайней мере, составляет его неотъемлемую часть.

Б) О необходимости статистической обработки.

Все экспериментальные данные, определяющие ход обсуждения и выводы статьи, были представлены изначально в таблице 1. В ходе обсуждения данных о нарушении электрон-донорных свойств цитохрома P-450 появилась возможность продемонстрировать, как этот процесс протекает во времени. С конкретного образца пробы методом дифференциальной спектрофотометрии были записаны кинетические кривые восстановления железа гема цитохрома P-450 НАДФН и дитионитом. Именно этих кинетических кривых и касается замечание рецензента, который настаивает на их статистической обработке.

Ведущие биохимики современности: Рекер, Ленинджер, Грин, Очоа, Эстабрук Хочачка, Арчаков в своих работах дают кинетические кривые биохимических реакций в основном без статистической обработки. (См. «Биоэнергетические механизмы», Рекер; «Биохимическая адаптация», Хочачка, Самеро; «Биохимия», Ленинджер; «Биологические мембраны», Арчаков). Причиной тому является факт, что статистическая обработка процессов, протекающих в промежутки времени, исчисляемые секундами или их долями, благодаря несовершенству лабораторного оборудования и невозможности стабилизации процесса в указанные промежутки времени, в большинстве случаев приводит к резкому искажению истинного хода кинетических кривых. С такой ситуацией мы сталкиваемся в настоящей статье.

В нашем случае отсчет процесса восстановления начинается от нуля, который не является истинным нулем, характеризующим начальную концентрацию вещества. Этот нуль отражает лишь равенство концентраций одного образца восстановленной формы цитохрома P-450, помещенного в контрольную и подопытную кюветы. В этом случае восстановление гема предполагает возрастание экстинкции и появление положительных по знаку значений оптической плотности. Обратный процесс в геме влечет за собой возникновение значений экстинкции с отрицательным знаком. Таким образом, в данной системе отсчета статистический анализ предполагает одновременную обработку положительных, отрицательных и нулевых величин. С физических и математических позиций такой подход некорректен и вызывает возражение специалистов.

Для статистической обработки необходима другая система отсчета, а это требует другого методического подхода. Необходимо в другом варианте в различные интервалы времени определять концентрацию восстановленной формы цитохрома P-450 и по производным концентрации строить уже искусственную кинетическую кривую. При современном методе определения концентрации цитохрома P-450 такой подход исключается, поскольку запись спектра одного образца длится 6 минут, а кинетические исследова-

ния требуют регистрации процессов, протекающих за секунды. Кроме того, метод предусматривает полное восстановление железа гема в исследуемом образце.

Отметим, что рекомендация рецензента: «...можно и не сложно применить дисп. анализ, а в качестве интегрального показателя использовать площадь под кривой в целом и ее отдельными фрагментами». При одинаковых значениях этих параметров ход кинетической кривой может быть различен:



Кроме того, следует учитывать, что на кинетической кривой все точки равноценны, а искусственное определение, какая точка на кривой значима и какая незначима для статистической обработки, — некорректно.

В) О литературе.

Замечание рецензента относительно литературы могло быть правомочным лишь в том случае, если бы автор не включил в библиографический список работы, противоречащие данным автора или влияющие на ход их обсуждения. Поскольку таких данных нет, то замечания рецензента по этому вопросу недостаточно аргументированы.

В заключение подчеркнем, если рецензент будет настаивать на опубликовании статьи с замечаниями редакции о «спорных вопросах», то автор статьи может согласиться с этим лишь при полном опубликовании ответов на замечания рецензента.

Докт. мед. наук, профессор Б. Г. Осипенко

### Внешняя РЕЦЕНЗИЯ

на статью Б. Г. Осипенко «Микросомальный транспорт электронов в механизме некротоксического повреждения печени диметилнитрозамином»

По моему мнению, статья актуальна, вносит новый взгляд на механизм действия токсического агента — диметилнитрозамина. Она, безусловно, должна быть опубликована.

Считаю, что автор ответил на замечания рецензента, хотя, может быть, и не удовлетворил его полностью. Автор не утверждает, что ему ясны все стороны процесса, связанного с функционированием цитохрома Р-450. Б. Г. Осипенко предполагает опубликовать серию статей, в которых поднятый вопрос будет уточняться и углубляться.

На мой взгляд, стоит опубликовать и статью, и замечания рецензента. Это только оживит журнал, сделав его более интересным и демократичным.

Зав. лаб. экспресс-диагностики и лекарственной терапии НИИХ,  
с. н. с., к. м. н. Э. Э. Кузнецова

© БОЧКАРЕВА А. К., ЦИБЕЛЬ Б. Н., 1995  
УДК 616.452:572.7:616-053.3

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ТАК НАЗЫВАЕМОМ СИНДРОМЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Бочкарева А. К., Цибель Б. Н.

(Иркутский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической анатомии — зав. каф. проф. Б. Н. Цибель;  
городская детская клиническая больница г. Иркутска — гл. врач Т. И. Ляшенко)

**Резюме.** Морфометрически исследована кора надпочечников у 30 детей, умерших при так называемом синдроме внезапной смерти (СВС) в возрасте от 1 до 16 месяцев, а также у 10 детей того же возраста, умерших от острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Найдено отсутствие фетальной коры в большинстве наблюдений СВС. Обнаружена нивелировка между объемами ядер и ядрышек в клубочковой и пучковой зонах у детей с СВС, а также усиление прямой связи между объемами ядрышек обеих зон и обратной связи между объемами ядрышек этих зон и массой тимуса при тимомегалии. Обнаруженные изменения могут свидетельствовать о наличии скрытой кортикальной недостаточности у детей с СВС, а также о связи так называемого тимико-лимфатического состояния с кортикальной недостаточностью.

Исследования 60-х годов выдвинули проблему

внезапной детской смерти на одно из первых мест в постнатальной патологии, так как в течение ряда десятилетий смертность детей от неизвестных причин остается на одном уровне или даже имеет некоторую тенденцию к росту. В 1970 году на 2-й конференции по внезапной детской смерти в Сиэтле было дано определение синдрома внезапной смерти (СВС) — внезапная, неожиданная смерть ребенка, при которой на вскрытии невозможно обнаружить ее непосредственную причину.

По данным зарубежных авторов [13], приблизительно в 15% случаев клинически диагностированного синдрома внезапной смерти на аутопсии обнаруживают вполне очевидную причину смерти: врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, гнойный менингит, септицемию, эндокардиальный фиброэластоз, однако в 85% случаев причины смерти остаются невыясненными и требуют более тщательного исследования.

Патогенез внезапной детской смерти остается



неясным. Предполагается многофакторность в реализации этого синдрома — вирусная инфекция и острейший токсикоз [1,4], а также иммунологические нарушения, связанные с респираторной инфекцией [5]. Описаны деструктивные изменения волокон проводящей системы сердца [8,9]. Отмечают нарушения метаболизма у грудных детей, связанные с незрелостью функции печени и ведущие к недостаточной дезаминизации аминокислот, с последующей стимуляцией секреции инсулина и выраженной гипогликемии, являющейся непосредственной причиной смерти [6]. Подчеркивают роль гипоксии и гипоксемии у детей, ведущие к нарушению нервной регуляции дыхания [7,11]. Синдром внезапной смерти детей связывают также с биологическими факторами риска (пол, возраст, сезонность, недоношенность, время смерти, социально-бытовые условия и др.). Исходя из вышеизложенного, можно полагать, что патогенетическую основу синдрома внезапной смерти составляют неадекватные реакции организма ребенка на минимальные антигенные раздражители. Однако для проявления таких реакций необходим некоторый общий фон.

Многие исследователи обращали внимание на наличие так называемого тимико-лимфатического состояния у внезапно умерших детей [14,15]. Отмечают, что маленькие, плоские и тонкие надпочечники — это обычная находка при вскрытии детей, умерших от СВС [3,13]. Обнаружены изменения, характерные как для гипoadrenalизма, так и снижения уровня кортизола в крови [10,12]. Таким образом, создается впечатление о наличии при СВС определенного фона, представленного изменениями тимуса и коры надпочечников. Однако детального морфологического и морфометрического изучения коры надпочечников и тимуса при синдроме внезапной смерти детей не проводилось.

### Методы и материал

Нами проведено морфологическое и морфометрическое исследование коры надпочечников в случаях СВС детей, а также в группе сравнения — смерти детей от ОРВИ. С 1984 по 1991 год произведено 268 вскрытий умерших на дому детей без признаков насильственной смерти. В большинстве случаев (89,9%) дети умерли от банальных заболеваний (пороки развития, кишечные инфекции, пневмонии, менингиты, миокардиты, опухоли и др.) и лишь 30 случаев из них (11,2%) были отнесены к синдрому внезапной смерти, когда после тщательного качественного макро- и микроскопического исследования изменений в органах, свидетельствующих о наличии какого-либо заболевания, не было обнаружено. Клиническая картина данного синдрома была характерна — смерть ребенка наступала неожиданно, чаще во сне, без признаков какого-либо предшествующего заболевания. Не было найдено также признаков, хотя бы косвенно свидетельствующих об асфиксии (так называемого «присыпания»). Из анамнеза в 7 случаях выяснилось о наличии незначительных симптомов респираторного или кишечного заболевания за несколько дней или недель до смерти.

Исследовались надпочечники 30 детей, погибших от СВС, в возрасте от 1 до 16 месяцев, в среднем — 4,1 месяца. Мальчиков было 23, девочек — 7. В качестве группы сравнения было взято 10 наблюдений от скоропостижно умерших детей с установленным после вскрытия диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция». Определялась во всех случаях масса надпочечников, измерялась толщина коры и ширина зон

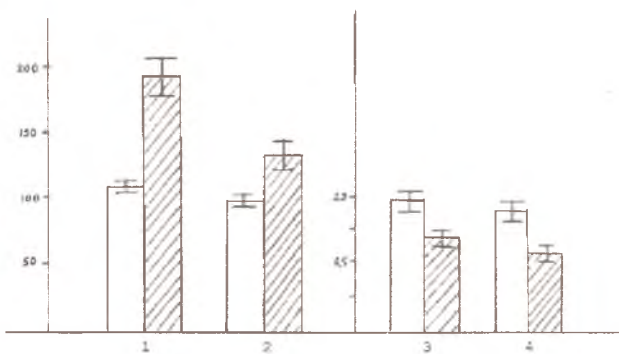


Рис. 1. Объемы ядер и ядрышек адrenoкoртикoцитoв клубочковой (КЗ) и пучковой (ПЗ) зон. 1 — объем ядер ПЗ, 2 — объем ядер КЗ, 3 — объем ядрышек ПЗ, 4 — объем ядрышек КЗ. Незаштрихованные столбики — СВС, заштрихованные — ОРВИ.

коры надпочечников, объем ядер и объем ядрышек адrenoкoртикoцитoв клубочковой и пучковой зон (по 30 ядер и ядрышек в каждом наблюдении) с помощью окулярного микрометра. Ширину клубочковой и пучковой зон коры надпочечников измеряли окулярной линейкой (по 20 измерений в каждой зоне). Проводился статистический и парный корреляционный анализ. Для выявления возможной взаимосвязи во всех случаях определялась масса тимуса.

### Результаты и обсуждение

В группе детей с СВС обнаружено достоверное уменьшение массы надпочечников по сравнению с контрольной группой (СВС —  $2,78 \pm 0,11$  г; ОРВИ —  $3,4 \pm 0,24$  г).

Нормальная возрастная масса надпочечников, по данным ВОЗ, составляет  $3,35 \pm 0,15$  г.

При микроскопическом исследовании надпочечников в группе детей с СВС по сравнению с группой ОРВИ отмечалось малокровие межтрабекулярных капилляров, клетки пучковой зоны были округлыми, плотно прилегали друг к другу, со светлой, пенистого вида цитоплазмой; в ряде случаев обнаруживались и более мелкие, темные клетки с зернистой цитоплазмой. В 20 случаях обнаруживались крупные или мелкие аденомы, представленные либо клетками клубочковой зоны, либо полностью повторяющие рисунок зон коры. Единого взгляда на происхождение и сущность аденом в литературе не существует, но ряд авто-

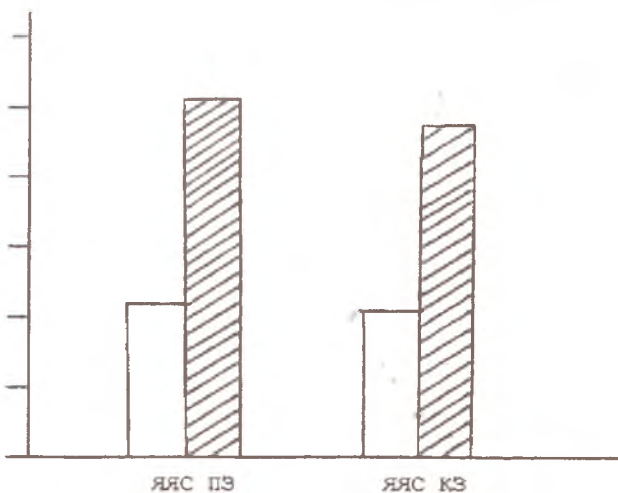
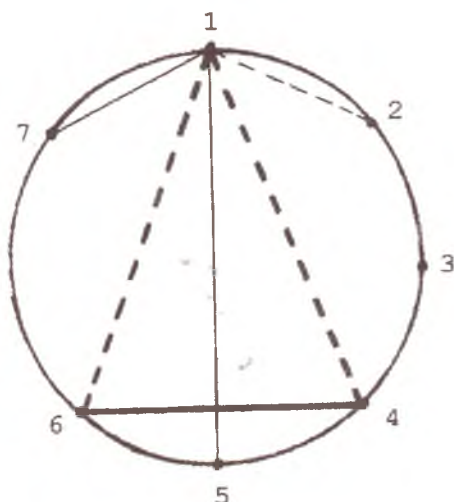


Рис. 2. Ядерно-ядрышковое соотношение (ЯЯС) в пучковой (ПЗ) и клубочковой (КЗ) зонах коры надпочечников. Незаштрихованные столбики — СВС, заштрихованные столбики — ОРВИ.





- 1 — масса тимуса 28 г и выше
- 2 — масса надпочечников
- 3 — объем ядер КЗ
- 4 — объем ядрышек ПОЗ
- 5 — ширина ПЗ
- 6 — объем ядрышек КЗ
- 7 — объем ядер ПЗ

Тонкая линия — слабая прямая связь (= от +0,24 до +0,31)  
 Тонкая пунктирная линия — слабая обратная связь (= -0,24)  
 Толстая линия — сильная прямая связь (= +0,74)  
 Толстая пунктирная линия — сильная обратная связь (= -0,70-0,72)

Рис.3. Корреляционные связи между массой тимуса и параметрами коры надпочечников при СВС

ров считает их появление на фоне гипоплазии органа компенсаторно-гиперпластической реакцией [3]. Обращало на себя внимание отсутствие почти во всех случаях фетальной коры, лишь в отдельных наблюдениях (4) она встречалась в виде небольших групп клеток, хотя по возрастным нормам ее полное исчезновение должно было наступить к 4-6 месяцам, т.е. по крайней мере в 17 случаях фетальная кора редуцировалась значительно раньше времени, что косвенно говорит о снижении глюкокортикоидного баланса.

При морфометрическом исследовании найдено уменьшение объемов ядер пучковой и клубочковой зон при СВС (по сравнению с ОРВИ), соответственно была снижена и толщина коры надпочечников за счет уменьшения ширины пучковой зоны (рис.1). При этом достоверно увеличивались объемы ядрышек в клубочковой и пучковой зонах с нивелировкой разницы в объемах ядер и ядрышек в обеих зонах — за счет снижения объемов ядер и увеличения объемов ядрышек пучковой зоны. В связи с этим меняется и ядерно-ядрышковое соотношение (ЯЯС), которое в группе с ОРВИ было в 2,3 раза выше (рис.2).

Для выявления возможной связи между массой тимуса и рядом параметров коры надпочечников определялся коэффициент корреляции, причем все наблюдения с СВС были разделены на 2 группы — с массой тимуса, превышающей 28 граммов (максимальная возрастная норма по данным ВОЗ) — всего 15 случаев, — и с массой тимуса менее 28 граммов. В группе с явной тимомегалией выявлена слабая обратная связь (-0,24) между массой тимуса и надпочечников, слабая прямая связь (+0,24) массы тимуса и шириной пучковой зоны и (+0,31) с объемом ядер пучковой зоны, отсутствие связей с объемом ядер клубочковой зоны и сильные обратные связи между массой тимуса и объемами ядрышек как клубочковой (-0,70), так и пучковой (-0,72) зон. Обнаружена также сильная прямая связь между объемами ядрышек клубочковой и пучковой зон (+0,84). Во второй группе, с массой тимуса менее 28 граммов, связь массы тимуса с теми же параметрами надпочечников отсутствовала. При определении связей между массой надпочечников и теми же параметрами связи также были слабые или отсутствовали (рис.3).

Таким образом, обнаружены сильные корреляционные связи между массой тимуса при явной тимомегалии и объемом ядрышек зон коры надпочечников. Создается впечатление, что полученные данные свидетельствуют о значительном

влиянии увеличенного тимуса на состояние адренкортикоцитов при внезапной детской смерти. Это подтверждается исследованиями, доказавшими наличие фактора вилочковой железы, ингибирующего кору надпочечников, а также наличие тимус-зависимой зоны в коре надпочечников в эмбриональном периоде [2].

На основании проведенного нами исследования можно предполагать значительное снижение продукции глюкокортикоидов у детей с синдромом внезапной смерти как за счет общего уменьшения объема гормонпродуцирующей паренхимы, так и в некоторой степени — за счет снижения ее секреторной активности. Обнаруженное почти во всех случаях отсутствие фетальной коры надпочечников предполагает изначальное (либо врожденное, либо раннее постнатальное) состояние хронического гипокортицизма у данных детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтхофф Х. Синдром внезапной смерти у детей. — М.: Медицина, 1983, С.143.
2. Кемилаева З. Вилочковая железа. — М.: Медицина, 1984, С.145-147.
3. Медведев Н.Ю. Изменения надпочечников при синдроме внезапной смерти у детей /Архив патологии. 1985, №4, С.42-46.
4. Coumbe A., Fox J.D., Briqqs M., et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus-6 in SIDS /Pediatr — Pathol, 1990, 10 (4), P.483-90.
5. Forsyth K.D., Weeks S.C., Koh L., et al. Lung immunoglobulins in the SIDS. BMJ. — 1989, Jan. 7, 298 (6665), P.23-6.
6. Hilton J.M.N. SIDS in West Australia, review of 50 cases /Austral. Paediatr. — J., 1986, 22, suppl., № 1, P.5-6.
7. Hunt C.E. Impaired arousal from sleep: relationship to SIDS /J. Perinatol. — 1989, Jun, 9 (2), P.184-7.
8. Kariks J. Cardiac lesions in SIDS /Fornsic Sci. Int. — 1988, Dec.; 39 (3), P.211-25.
9. Marino T.A., Kane B.M. Cardiac atrioventricular junctional tissues in hearts from infants, who died suddenly /J. Amer. Coll. Cardiol. — 1985, 5, № 5, P.1178-84.
10. Mc Gaffey H.L. Sudden infant death syndrome /Am. J. clin. Path., — 1970, v.54, P.270.
11. Naeye R.L. Preventing the SIDS /Paediatr. Perinatal. Epidemiol. — 1990, Jan., 4 (1), P.12-21.
12. Russell M.A., Opitz J.M., Visekul C., et al. SIDS due to congenital adrenal hypoplasia /Arch. Path. Lab. Med. — 1977, v.101, P.168-169.
13. Valdes-Dapena M. SIDS. Morphology up date for forensic pathologist /Forensic Sci. Int. — 1986, 30, v.2-3, P.177-186.

14. Williams A.L. Sudden infant death syndrome / Austral. Paediatr. J. — 1986, 22, suppl., № 1, P.3-4.  
15. Wisser J.W. SIDS and endocrine lesions / Pathol. Res. and Pract. — 1979, 165, № 1-2, P.177-178.

## Summary

The adrenal cortex of 30 infants who died at the age from 1 to 16 months in the so-called sudden infant death syndrome (SIDS), and 10 children who died

from acute viral respiratory infection were studied. The absence of fetal cortex in the majority cases of SIDS was found. The morphometric estimation revealed decrease in difference between the volumes of nuclei in the glomerular and fascicular zones in SIDS. In correlation analysis the strong links between the volumes of nucleoli in both zones, and between the thymus weight and volumes nucleoli in cases with thymomegalia was found. This changes may be explained by the presence of non-revealed cortical insufficiency in SIDS.

© СИЗЫХ Т.П., 1995  
УДК

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АСТМАТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Сизых Т.П.

(Иркутский государственный медицинский университет,  
кафедра госпитальной терапии — зав.каф. проф.Сизых Т.П.)

**Резюме.** В данной работе представлена интегральная оценка систематизированных данных о характере и последовательности изменений всех стадий АС: показателей гемодинамики, ЭКГ, эвакуаторной функции бронхов, ФВД, газового состава, КЩС артериальной и венозной крови, состояние адренорецепции, водного баланса, данных клинического и неврологического статуса. Статья посвящена важному вопросу — дифференциации клинических симптомов АС в выделенных 4 стадиях его. Нацеливает на активную тактику врача на ранней стадии. Предложен комплекс лечебных мероприятий более высокой эффективности и наименьшим потенциалом осложнений.

Глобальной проблемой определена проблема бронхиальной астмы (БА) на 2-м совещании научной группы отделения неспецифических заболеваний легких ВОЗ, так как ущерб, наносимый БА, во много раз больше, чем туберкулезом легких и СПИДом. Высока распространенность БА [1,5,10,11,17]. В промышленных регионах Сибири она составляет 13,2-16,0 на 1000 населения (публикуется впервые Т.П.Сизых), а в сельских 3,9-8,1 [5], продолжается рост заболеваемости БА [11,18]. Распространенность астматического состояния (АС) колеблется (цит. Т.А.Сорокиной, 1988) от 5 до 12%. Нами установлено, что среди больных АБА АС встречается в 8,7% случаев, а ИАВА — в 87,5%, подобные данные установлены и другими авторами [6,18], при этом отмечено, что половину из них составляют гормонально зависимые больные [14,19,23].

Последние два десятилетия достигнуты определенные успехи, в основном в лечении АБА с хорошими отдаленными результатами [1]. Были внедрены в практику методы лечения тяжелых форм БА, в частности АС, направленные на восстановление активности  $\beta$ -адренорецепторов, как «главного механизма» его патогенеза [11,14,17,20,21,22]. Это массивная глюкокортикоидная терапия, инфузионная терапия с применением эуфиллина (как «ингибитора фосфодиэстеразы»), с коррекцией водно-электролитного баланса, КЩС, газового гомеостаза, комплекс реанимационных пособий. При отсутствии эффекта от проводимой терапии рекомендовалось применение бронхоальвеолярного лаважа [2,11,14,17,18,23]. Однако

анализ эффективности данной тактики свидетельствует, что она привела к значительному росту числа гормонозависимых форм БА, до 50-60% [10,11,14]. Богова А.В., Дрожжев М.Е., анализируя результаты 3-5-летней продолжительности системной гормональной терапии, отметили стойкую ремиссию только у 9,1% детей, урежение приступов удушья — у 20,5%. У 44,3% детей течение БА было без динамики, а у 19,3% — установлено прогрессирование болезни. Больше чем у половины больных авторами не отмечено положительной динамики в течении заболевания [4]. Гормонозависимость является одной из причин роста тяжелых осложненных форм БА [18,21], рецидивов АС [8], резистентных в 67% случаев к терапии [2].

При сравнении 60-х и 90-х годов летальность возросла от 1-2% [13] до 13-21,7% [10,13,19,23]. Среди причин роста летальности отводят значимую роль глюкокортикоидной терапии [10,19].

Последние годы разрабатываются экстракорпоральные методы лечения АС: гемосорбция, плазмаферез, тромбоцитферез [3,7,15]. Методы, сопряженные с высоким риском осложнений, инфицирования вирусным гепатитом, ВИЧ инфекцией, сепсисом и др. Анализ результатов этих методов лечения выявил хороший эффект у 48% больных, удовлетворительный — у 36%, не получено положительной динамики в течении БА у 16% больных. Резистентной к этим методам лечения также оказалась группа больных, пролеченная массивными дозами глюкокортикоидов [3].

Таким образом, разработанные методы лечения не позволяют высокоэффективно контролировать и управлять тяжелыми формами БА, особенно с учетом отдаленных результатов. Оценка их эффективности показывает, что причины, механизмы тяжелых форм АС БА мало изучены. К причинам роста числа тяжелых форм БА, АС относят хронический бронхит (10), недооценку тяжести состояния больного, позднюю диагностику АС. Нам не встретилось работ по изучению малых, начальных признаков АС, а также и поздних с комплексной оценкой функциональных систем в процессе его прогрессирования.

Целью нашего исследования явилось изучение клинических признаков АС как ранних, так и поздних стадий.



## Методы и материал

Этиологические, патогенетические, клинические аспекты нами изучались у 581 больного, среди которых наблюдалось 924 случая АС. Средний возраст больных АБА составил 39,2 и ИАБА — 41,3 лет.

Исследование проводилось на протяжении более 20 лет на базе Красноярского краевого пульмонологического центра. Проводилось комплексное исследование: клинико-аллергическое, биохимическое, рентгенологическое, эндоскопическое, функциональное. Для оценки клеточной адренореактивности использовались гистохимические методы, газового состава артериальной и венозной крови — аппарат Ван-Слайка, а КЩС — аппарат Микро-Аструп.

## Результаты и обсуждение

Нами установлено, что пусковой причиной АС являются аллергены. Развитие АС на догоспитальном этапе обусловлено, как правило, аллергенами, повинными в развитии болезни (бытовые, пищевые, эпидермальные, бактериальные и др.), а на госпитальном — лекарственными (антибиотики, бронхолитики, ферменты и др.). В основе АС лежит аллергическое воспаление, в том числе и инфекционно-аллергической формы бронхиальной астмы. Ведущим определяющим механизмом патогенеза АС является нарушение мукоцилиарного клиренса и формирование мукостаза, что предопределено предшествующим развитием БА

хроническим бронхитом (10,23). Схема патогенеза АС представлена в таблице I.

Новые представления об этиологии и патогенезе астматического состояния (АС) у больного бронхиальной астмой позволили нам разработать синдромальную клиническую характеристику этого патологического состояния и предложить классификацию с выделением 4 стадий (табл. II): I — стадия компенсации (угрожающая), II — субкомпенсации (начальных проявлений асфиксии), III — декомпенсации (глубокой механической асфиксии), IV — терминальная (медленно прогрессирующей гипоксической комы).

В стадии I АС установлено 2 клинических синдрома: бронхообтурационный и респираторный. В стадии II к ним присоединяется гемодинамический синдром. В стадии III, так же как и в IV, выявляются все 4 синдрома: бронхообтурационный, респираторный, гемодинамический, гипоксической энцефалопатии [9,10].

Определяющим, ведущим клиническим синдромом в АС на всех стадиях является бронхообтурационный, обусловленный мукобронхостазом, который прежде всего проявляется затяжным течением обострения бронхиальной астмы, резистентной к терапии, ежедневным повторением приступов удушья до 2-х раз в I стадии, до 3-4 и более — II, постоянным удушьем — III и IV. Этот синдром характеризуется недостаточно продуктивным кашлем с отделением слепков бронхов в виде «пробок», «ниточек» в I и II стадиях, непродуктивным кашлем в III стадии и отсутствием его —

Таблица I

Схема стадий патогенеза астматического состояния у больных бронхиальной астмой

СТАДИИ			
I — компенсации (угрожающая)	II — субкомпенсации (начальных проявлений асфиксии)	III — декомпенсации (глубокой механической асфиксии)	IV — терминальная (гипоксической медленно прогрессирующей комы)
Аллергическое активное воспаление	Бронхообтурационный распространенный процесс (субателектазы)	Тотальный бронхообтурационный процесс (ателектазы)	Двусторонний полный ателектаз легких
↓	↓	↓	↓
На фоне анатомически измененной структуры бронхов	Декомпенсация ФВД (гиповентиляция)	Выраженная декомпенсация ФВД (гиповентиляция)	Крайняя степень гиповентиляции
↓	↓	↓	↓
Декомпенсация хронически нарушенной дренажной функции бронхов	Артериальная гипоксия, компенсированный метаболический ацидоз	Асфиксия (гипоксическая, тканевая, циркуляторная гипоксия)	Глубокая механическая асфиксия
↓	↓	↓	↓
Бронхообтурационный процесс в дистальных бронхах	Нарастание гемоконцентрации (Ht, Hв)	Гиперкапния	Глубокая блокада $\beta_2$ -адренорецепторов
↓	↓	↓	↓
Эффективное компенсаторное напряжение ФВД (гипервентиляция)	Снижение функции $\beta_2$ -адренорецепторов	Респираторный и метаболический декомпенсированный ацидоз	Выраженная чувствительность $\beta_1$ и $\alpha$ -адренорецепторов миокарда и сосудов на симпатомиметики
↓	↓	↓	↓
Гипокапния	Компенсаторное напряжение сердечно-сосудистой системы (тахикардия, «периодически пульмогенная гипертония»)	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов	Выраженная гиповолемия
		↓	↓
		Повышение чувствительности $\beta_1$ - и $\alpha$ -адренорецепторов миокарда и сосудов на симпатомиметики	Выраженная сердечная правожелудочковая недостаточность
		↓	↓
		Гиповолемия	Выраженный отек мозга, кома
		↓	
		Легочная гипертензия	
		↓	
		Перенапряжение миокарда	
		↓	
		Нарушение сократительной функции миокарда	
		↓	
		Сердечная недостаточность по правожелудочковому типу	
		↓	
		Гипоксический отек мозга	

в IV. Для этого синдрома характерно выслушивание постоянно в межприступном периоде жужжащих хрипов над нижними легочными полями в I и II стадиях, небольшого количества на выдохе — в III и отсутствие их — в IV. Об obturации бронхов во II стадии будут свидетельствовать субателектазы — мозаика перкуторного звука (местами то коробочный, то притупленный), а также дыхания (участки ослабленного чередуются с жестким). В III стадии появляются все 3 физикальные признаки ателектаза нижних долей легких: ослабленные голосовое дрожание и дыхание, укороченный перкуторный звук. Клиническим завершением бронхообтурационного синдрома является развитие в IV стадии синдрома двухстороннего «немого» легкого, т.е. наряду с симптомами ателектаза нижних долей легких не выслушиваются при обычном дыхании в обе фазы дыхания сухие жужжащие хрипы. Однако характерным признаком для синдрома «немого» легкого будет появление жужжащих хрипов при форсированном дыхании.

Респираторный синдром наблюдается во все стадии, однако он также имеет принципиальные дифференциальные различия в каждой стадии. Так, в I стадии АС он проявляется одновременным равным снижением ЖЕЛ и МВЛ на 20-30% и значительным, до 50% скорости выдоха от должной величины, отсутствием гипоксии и наличием гипокапнии с сохраненным кислотно-щелочным равновесием. Во II стадии наблюдаются снижение на 50% легочных объемов, на 70% скорости выдоха, артериальная гипоксемия, метаболический компенсированный ацидоз, нормокапния. В III стадии присоединяется тканевая, циркуля-

торная гипоксия, гиперкапния, комбинированный ацидоз, а в IV — респираторный декомпенсированный ацидоз в артериальной и венозной крови. В стадии III и IV клинически респираторный синдром выражается постоянной одышкой, диффузным землисто-серым цианозом.

Гемодинамический синдром обнаруживается только со II стадии упорной тахикардией от 90 до 119 в мин, периодической пульмогенной артериальной гипертонией до 160/90 мм рт.ст., в III стадии — развитием острого легочного сердца с недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу IIIА-Б стадии, тахикардией до 130 в мин, артериальной гипертонией до 230/140 мм рт.ст., а в IV — выраженной тахикардией до 140 в мин и более, переходом артериальной гипертонии в гипотонию, коллапс, асистолию.

Синдром «гипоксической энцефалопатии» обнаруживается только с III стадии появлением клиники отека мозга (заторможенности, симптома Кернига), а в IV стадии — распространением отека на ствол мозга, появлением ригидности затылочных мышц, патологических рефлексов, гипертермии, гипотонии, нарушения сердечного ритма и глубоких нарушений сознания, комы.

Синдром дегидратации прослеживается со II стадии, углубляясь в III и IV, клиническим проявлением которого является высокий гематокрит и гемоглобин. В III и IV стадиях к общему дегидратационному синдрому присоединяется (вследствие тканевой гипоксии) гипергидратация тканей мозга.

Таким образом, полученные новые данные о клинической характеристике каждой стадии АС, посиндромальной диагностике позволяют у посте-

Таблица II

Классификация астматического состояния

Клинико-патогенетические синдромы	Клинические симптомы стадий АС			
	I — компенсации (угрожающая)	II — субкомпенсации (начальных проявлений асфиксии)	III — декомпенсации (глубокой механической асфиксии)	IV — медленно прогрессирующей комы
Обтурационный (мукобронхостаз)	Частичное нарушение дренажной функции бронхов с ежедневными приступами удушья, постоянными жужжащими сухими хрипами	Многочисленные ежедневные приступы удушья, наличие субателектазов: мозаичное ослабленное дыхание, постоянные жужжащие хрипы в большом количестве	Ателектаз легкого, одышка, ослабленное дыхание и голосовое дрожание, укороченный перкуторный звук, глухие жужжащие хрипы в фазу выдоха	Двусторонний ателектаз легких, синдром «немого легкого», физикальные признаки ателектаза
Респираторный	Снижение МВЛ, ЖЕЛ на 20-30%, Свд — 50%, увеличение МОД до 160-220%	Декомпенсация ФВД, снижение на 50% ЖЕЛ, МВЛ, ФЖЕЛ, Свд и на 70% С↓свд, артериальная гипоксемия и метаболический ацидоз	Снижение Свд до 20%, гипоксия, гиперкапния, декомпенсированный респираторный и метаболический ацидоз	Выраженный смешанный тип гипоксии, гиперкапния, декомпенсированный ацидоз
Гемодинамический	Гемодинамика в пределах нормы	ЧСС от 90 до 119, периодически повышение АД до 130/80-160/90, начальные признаки дегидратации	Острое легочное сердце, III-Б по правожелудочковому типу, ЧСС 120-130, периодически повышение АД до 230/140, дегидратация	ЧСС свыше 130 до 160 и более. Пульмогенная артериальная гипертония с постепенным или внезапным падением АД и остановкой сердца. Нарушение водного баланса
Гипоксической энцефалопатии			Отек мозга (оглушенность, симптом Кернига)	Медленно прогрессирующая гипоксическая кома до утраты сознания, выраженные признаки отека мозга, ствольные нарушения



ли больного при первичном осмотре от дифференцировать приступ удушья бронхиальной астмы от АС, определить тяжесть процесса, а следовательно, дифференцированно подойти к разработке тактики лечения больного.

Нами установлено, что у больных, длительно страдающих бронхиальной астмой, ранее перенесших астматическое состояние, компенсаторные возможности велики, что объясняется тренированностью приспособительных реакций, и, вероятно, поэтому у 1/3 больных оставалось сохраненным физическое состояние в III стадии статуса — симптом «многого благополучия». Вызывает опасение и тревогу группа больных молодого возраста, впервые или недавно заболевших бронхиальной астмой и астматическим состоянием, которые при нераспространенном бронхообтурационном синдроме и при невыраженной асфиксии могут дать острые критические гемодинамические состояния, могущие привести к летальному исходу.

Клиническими критериями диагностики (тяжести процесса) АС и контроля эффективности лечения нами установлены ЧСС, АД, ПТХ и данные физикальных методов исследования органов грудной клетки. Эти тесты четко отражают степень выраженности бронхообтурационного процесса, а также особенности функционального состояния приспособительно-компенсаторных реакций.

Изучение газового состава, КЩС крови, ПТХ, гемодинамических данных (ЧСС, АД) показало, что асфиксия проявляется намного раньше гемодинамическим синдромом (тахикардией, повышением АД). Эти клинические параметры просты и четко отражают параллелизм глубины выраженности нарушений дренажной, вентиляционной и гемодинамической функций, в связи с чем позволяют достаточно верно ориентироваться в тяжести состояния больного.

Нами дано клинико-патогенетическое определение АС.

Астматическое состояние — это затяжное обострение бронхиальной астмы, в основе которого лежит мукобронхостаз и им обусловленные клинические синдромы: бронхообтурационный, респираторный, гемодинамический и «гипоксической энцефалопатии», ведущими причинами которого являются аллергены. Предопределяют течение обострения бронхиальной астмы по типу астматического состояния сопутствующий хронический бронхит и им обусловленное хроническое нарушение дренажной функции бронхов, а также массивность и частота поступления в организм аллергенов и правильность тактики врача.

Стратегией в лечении БА, в том числе и тяжелых форм АС, является выявление причинно-значимого аллергена и его элиминация. Однако на высоте АС стратегические мероприятия провести невозможно, чаще решаются по выведению больного из критического состояния. Ведущим, определяющим методом лечения на ранних и поздних стадиях АС является борьба с мукобронхостазом. Наиболее рациональным, щадящим, не несущим угрозы для жизни пациента (в отличие от бронхоальвеолярного лаважа) является санация бронхов через микротрахеостому. Через интратрахеально введенный катетер вводить по 2 мл индифферентного физиологического раствора каждые 15-30 мин на протяжении 7-14 дней до полного разрешения бронхообтурационного синдрома (исчезновения затруднений дыхания, жужжащих хрипов над легочными полями при форсированном дыхании). В ряде случаев в IV стадии АС, когда больного переводят на ИВЛ, необходимо наложить микротрахеостому, так как необходи-

мо контролировать эвакуацию вводимого раствора и содержимого бронхов. Через 2-3 часа санация бронхов через макротрахеостому позволяет перевести больного на самостоятельное дыхание.

Медикаментозное лечение проводится в АС стадии I — бронхолитики (эуфиллин до 1,5 в сутки, папаверин 0,16-0,28 в сутки) в сочетании с обильным питьем, постуральным дренажом, активным массажем грудной клетки, горчичным обертыванием. Во II — добавляется гидратационная и оксигенотерапия, в III — всем больным назначаются сердечные гликозиды и препараты, разгружающие внутричерепное давление (р-р сульфата магния 25% — 10 мл 2-4 раза в день), по показаниям гипотензивные. В стадии IV — больным, кроме базисной санационной терапии, бронхолитиков, сердечных гликозидов, активной гидратационной терапии назначаются глюкокортикоиды (в том числе лицам, ранее не получавшим) в/в, в/м и орально в дозе 200-400 мг в сутки в пересчете на преднизолон и по показаниям сосудистые, ИВЛ. Гормонозависимым больным независимо от стадии АС назначались глюкокортикоиды в дозе 15-60 мг в сутки в пересчете на преднизолон для начальных стадий и 200-400 мг — для поздних.

Высокая эффективность вновь разработанного комплекса профилактических и лечебных мероприятий, направленных на ведущий механизм АС — мукобронхостаз, подтверждается низкой летальностью (0,004%), планомерным, быстрым обратным развитием, редкими случаями его прогрессирования, снижением в 3 раза рецидивов, малым процентом формирования синдрома гормонозависимости (5%), а также малым числом выписанных больных с неразрешившимся бронхообтурационным синдромом (8,3%).

Таким образом, выделенные ведущие синдромы астматического состояния (бронхообтурационный, респираторный, гемодинамический, «гипоксической энцефалопатии») и их симптомы позволяют диагностировать АС как на ранних, так и поздних стадиях. Выделение мукостаза как ведущего механизма развития АС и внедрение в клинику санации бронхов через микротрахеостому позволяют эффективно контролировать его независимо от стадии процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Адрианова Н.В. Бронхиальная астма / В кн.: Частная аллергология. — М., 1976, С.57-210.
2. Березин Т.Н., Новиков Ю.А., Сазонов О.В., Косачева И.М. и др. Некоторые аспекты комплексного лечения астматического состояния /Материалы IV Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — 1994, С.616.
3. Бузаева Б.Б., Тарнуев В.А., Баглаев Т.Н. Эффективность плазмафереза при лечении тяжелых форм бронхиальной астмы /Там же. — С.1163.
4. Богова А.В., Дрожжев М.Е. Исходы гормонозависимой бронхиальной астмы у детей /Там же. — С.119.
5. Богова А.В., Пухлик Б.М., Платков Е.М., Хожанова И.М. Актуальные вопросы изучения эпидемиологии аллергических заболеваний /Иммунология. — 1988, № 1, С.84-85.
6. Логвиненко А.С., Сидорова Л.Д. Частота и причины астматического статуса /Материалы IV Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — 1994, С.625.
7. Молоденков М.Н., Александров О.В. и др. Первый случай применения гемосорбции для купирования астматического статуса у больных бронхиальной астмой /Труды 2-го Моск.мед.ин-та. — 1981, 171, № 37, С.103-105.
8. Орлова Л.К., Абовская З.Э. Повторные астмати-

- ческие состояния больных аспириновой бронхиальной астмой /Материалы IV Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — 1994, 16 с.
9. Сизых Т.П., Сологуб В.К., Рашес Ю.Н. Наш опыт интенсивной терапии больных бронхиальной астмой в астматическом состоянии /Неотложные состояния в клинике внутренних болезней: Тез. докл. Всерос. науч. конф. терапевтов. — Новосибирск, 1971, С.204-205.
  10. Сизых Т.П. Астматическое состояние у больных бронхиальной астмой, пути его профилактики и лечения /Дисс. докт. мед. наук. — М., 1986.
  11. Сорокина Т.А. Астматический статус при бронхиальной астме. — Рига: Зинатне, 1987, 152 с.
  12. Тулеугаев Т.Б. Интенсивная терапия и реанимация у больных бронхиальной астмой при тяжелых приступах удушья и астматического состояния /Автореф. дис. канд. мед. наук. — 1976, 19 с.
  13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Горбенко П.П. Лечение и профилактика бронхиальной астмы /С.-Петербургские врачебные ведомости. — 1994, № 7, С.39-44.
  14. Шмулевич Б.И., Чеглакова Т.А., Чучалин А.Г. Механизмы кортикозависимости /Пульмонология. — 1993, № 1, С.35-49.
  15. Черняев А.Л., Воронина Л.М., Татарский А.Р., Алиева К.М. Электронно-микроскопическая характеристика тромбоцитов крови больных бронхиальной астмой при тромбоцитопении /Пульмонология. — 1993, № 3, С.38-47.
  16. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкевич Б.И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепция и функции надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой /Пульмонология. — 1992, № 1, С.13-15.
  17. Юренев П.Н., Семинович Н.И., Чучалин А.Г. Астматическое состояние при бронхиальной астме и его лечение /Терапевт. архив. — 1973, № 2, С.31-40.
  18. Droszoz W., Lech B., Malunowicz E., Piotrowska B. /Ann. Allergy. — 1980, vol.44, № 3, P.174-176.
  19. Rion B., Barriot P., Duroux P O asthme mortel /Rev. Mal. resp. — 1988, vol.5, № 4, p.353-361.
  20. Sano Y., Watt G., Townley R.G. J.Allergy. — 1983, vol.72, № 5, Pt.1, P.495-503.
  21. Svedmyr N. Corticosteroids: Their biologic mechanisms and applications to the treatment of asthma /Eds. T. Clark, M.Kaliner. — London: Royal Soc. Med. Serv. Ltd, 1989, P.20-26.
  22. Szentivanyi A. J.Allergy. — 1988, vol.42, № 4, P.203-232.
  23. Wadia Y., Arora N.V.Hyde J.S. /Ann. Allergy. — 1980, vol.45, № 2, P.90-94.

## Summary

The paper presents an integral estimation of data on the character and sequence of variation of asthmatic state (AS) stages: hemodynamic criteria, ECG, bronchial evacuatory function, external respiratory function (ERF), gaseous content, acid-alcalinic ratio (AAR) for arterial and venous blood, adrenoreception state, water balance, data on clinical and neurological status. Such important problems as differentiation of clinic AS symptoms on the 4 stages revealed are discussed. The rapetists are advised to undertake active treatment strategies on the earlier stage. A complex of more efficient treatment with smaller complications possible is proposed.

© УДК 616.155.1-03.725

# ХАРАКТЕР И УСЛОВИЯ СОРБЦИИ ЭРИТРОЦИТАМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Дмитриева Л.А., Курдей Е.Г.*

(Иркутский медицинский университет,  
ректор — проф. А.А.Майборода, кафедра иммунологии с аллергологией)

**Резюме.** Способность человеческих эритроцитов сорбировать биологически активные вещества установлена в процессе инкубации этих клеток с преднизолоном или тималином. Определены оптимальные условия сорбции биологически активных веществ на эритроцитах. Установлена высокая степень индивидуальных различий в чувствительности клеток иммунной системы человека к тималину и преднизолону, а также в сорбционных свойствах эритроцитов.

Результаты собственных исследований [1,2], а также литературные данные [3] свидетельствуют о способности эритроцитов (Э) сорбировать на своей поверхности различные биологически активные вещества (БАВ) и, представляя их лимфоцитам, оказывать разнонаправленное воздействие на иммунный ответ (ИО) в зависимости от свойств сорбированного вещества. Этот феномен дает основание для разработки принципиально нового способа иммунокоррекции с использованием аутологических Э в качестве носителей БАВ в организме. Поэтому представляет интерес изучение ха-

рактера и некоторых условий сорбции на Э иммуностимулирующих (тималин) и иммуносупрессивных (преднизолон) БАВ, что явилось целью настоящей работы.

## Методы и материал

В качестве объекта исследования использовали клетки периферической крови 54 человек. Сорбцию преднизолона и тималина осуществляли в различных пробах путем инкубации трижды отмытых в растворе Хэнкса Э (80%-ная взвесь) с равным объемом того или другого препарата в различных концентрациях. Инкубацию проводили при 37°C в течение различных промежутков времени (от 30 минут до 3 часов). Количественные показатели сорбции определяли по степени падения биологической активности препаратов в надосадочной жидкости после инкубации с Э в сравнении с исходным ее уровнем.

Биологическую активность преднизолона оценивали по его способности в различных концентрациях угнетать фагоцитарную активность нейтрофилов и подавлять редукцию нитросинего тетразолия этими клетками в сравнении с показателями контрольных проб без преднизолона. Постановку фагоцитарного и НСТ-теста осуществ-



Показатели биологической активности преднизолона и сорбции его на человеческих эритроцитах ( $M \pm m$ )

Показатели	Концентрация преднизолона (мкг/мл)				
	10	5	1	0,1	0,01
I	27,0±3,9 (18,4-35,6)	25,9±3,6 (18,0-33,8)	32,4±6,8 (17,5-47,3)	20,9±4,6 (10,8-41,1)	9,0±0,47 (7,9-10,1)
	p>0,05		p>0,05		p<0,001
II	62,5±9,0 (42,7-82,3)	61,2±8,5 (42,5-79,9)	65,4±6,4 (51,9-78,8)	25,6±6,2 (39,4-11,8)	0
	p>0,05		p<0,001		p<0,001
III	18,7±2,9 (12,3-25,1)	19,4±3,2 (12,4-26,4)	20,9±3,2 (13,9-27,9)	8,3±3,04 (1,6-15,0)	9,9±2,8 (3,7-16,1)
	p>0,05		p<0,05		p>0,05
IV	42,7±10,8 (21,1-74,3)	52,7±10,8 (31,1-34,3)	62,3±10,8 (41,2-83,9)	69,4±10,8 (47,8-91,0)	0
	p>0,05		p>0,05		p<0,001

Примечания:  
Показатель I — подавление НСТ-активности (%).  
Показатель II — сорбционная способность Э в НСТ-тесте (%).  
Показатель III — подавление фагоцитоза (%).  
Показатель IV — сорбционная способность Э в фагоцитарном тесте (%).

ляли с помощью общепринятых методов (5,6,7). Надосадочную жидкость проб с Э каждого человека тестировали с использованием аутологических нейтрофилов.

Биологическую активность тималина определяли по его способности увеличивать число Т-клеток, образующих розетки с Э барана (Е-РОК), при этом использовали общепринятый нагрузочный тест [4]. Полученные результаты обрабатывали с помощью общепринятых методов вариационной статистики с вычислением средних арифметических, средних ошибок средних арифметических и пределов их вариации.

### Результаты и обсуждение

Результаты определения биологической активности преднизолона и степени ее падения после инкубации с Э в течение 1 часа (см. табл.1) свидетельствовали, прежде всего, о высокой степени индивидуальных различий по этим показателям. Вместе с тем преднизолон в целом вызывал примерно одинаковое подавление активности нейтрофилов в НСТ-тесте в концентрациях от 10 до 1 мкг/мл и менее выраженное воздействие — в концентрациях 0,1-0,01 мкг/мл. Аналогичная закономерность выявлялась при изучении влияния преднизолона на фагоцитарную активность нейтрофилов, интенсивность которого была менее выражена в сравнении с показателями НСТ-теста.

В процесс сорбции на Э преднизолона происходило достоверное падение его биологической активности в НСТ-тесте при использовании кон-

центраций от 10 до 1 мкг/мл. Менее выраженное падение биологической активности преднизолона после сорбции его на Э наблюдалось при использовании концентраций препарата 0,1-0,01 мкг/мл.

Таким образом, преднизолон наиболее эффективно проявлял свои иммуносупрессивные свойства в концентрациях, начиная с 1 мкг/мл. Дальнейшее увеличение концентрации препарата не приводило к усилению его воздействия на нейтрофилы, что предположительно связано с наличием пределов соответствующей рецепторной емкости этих клеток. Результаты изучения количественных показателей сорбции на Э преднизолона позволяют определить в качестве минимальных эффективных концентраций диапазон 0,1-1 мкг/мл.

Поэтому производили дальнейшее изучение условий сорбции преднизолона на Э в концентрации 1 мкг/мл. Инкубацию препарата с Э производили в течение различных промежутков времени (см. табл.2). Как показали результаты этой серии исследований, наиболее эффективной была сорбция препарата на Э при инкубации в течение 30-60 минут. Увеличение продолжительности инкубации приводило к снижению изучавшихся

Таблица II

### Показатели сорбции на Э преднизолона в концентрации 1 мкг/мл с различной продолжительностью инкубации

Продолжительность инкубации (час.)	0,5	1	3
Сорбционная активность Э в НСТ-тесте (%)	67,9±16,4	51,2±17,0	30,6±9,4
Сорбционная активность Э в фагоцитарном тесте (%)	62,2±10,1	49,3±11,1	23,8±7,1

Таблица III  
Показатели увеличения числа Е-РОК (%) периферической крови человека под действием тималина

Продолжительность инкубации (час.)	Концентрация тималина (мг/мл)		
	1	0,1	0,01
0,5	9,2±1,8 (5,1-13,3)	3,4±1,2 (0,8-5,0)	0,6±0,39 (0-1,46)
	p<0,05		p>0,05
1	8,9±2,1 (4,3-15,3)	6,7±2,6 (1,6-11,8)	3,4±1,8 (0-7,4)
	p>0,05		p>0,05
2	14,4±2,2 (9,6-19,2)	7,4±1,6 (3,9-10,9)	2,8±0,35 (2,0-3,6)
	p<0,05		p<0,05

показателей, что можно связать с начинающимися процессами ресорбции преднизолона.

При изучении влияния тималина на способность Т-клеток образовывать розетки с Э барана была выявлена высокая степень индивидуальной вариабельности в чувствительности этих клеток к препарату (см. табл.3) вплоть до полной неответственности Т-лимфоцитов на тималин. Кроме того, увеличение числа Е-РОК периферической крови человека под действием тималина не имело высокой выраженности, что, по-видимому, связано с низкой чувствительностью зрелых Т-клеток к пептидам тимуса. Вместе с тем удавалось определить оптимальные условия воздействия тималина на Т-клетки, концентрация которого составляла при этом 1 мг/мл, а продолжительность инкубации — 60-120 минут.

Можно полагать, что высокая степень индивидуальных различий в чувствительности Т-лимфоцитов по отношению к тималину связана с различным содержанием в периферической крови людей незрелых Т-клеток, наиболее восприимчивых к тимическим пептидам. Поэтому в дальнейших исследованиях изучали способность тималина оказывать воздействие на способность тимоцитов новорожденных поросят образовывать розетки с Э барана в концентрации 1 мг/мл и в процессе одночасовой инкубации. В этом же тесте определяли степень падения биологической активности тималина после инкубации его с человеческими Э в течение 60 минут.

Было установлено, что под действием тималина происходило увеличение числа Е-РОК в культуре тимоцитов в среднем на  $28,8 \pm 1,5\%$ . Падение биологической активности тималина после инкубации его с Э различных людей составляло в среднем  $83,4 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,001$ ).

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что человеческие Э обладают способностью сорбировать БАВ типа глюкокортикоидов (преднизолон) и тимических пептидов (тималин), оказывающих разнонаправленное воздействие на ИО организма. Химическая разнородность этих соединений и других БАВ, изучавшихся в предыдущих исследованиях [1,2], позволяет предположить, что сорбционные свойства Э носят неспецифический характер. Сорбционная способность Э прямо пропорциональна концентрации препарата в культуральной среде, но возрастание ее с увеличением концентрации препарата происходит до определенного предела. Продолжительность инкубации Э с БАВ также имеет количе-

ственные пределы, за которыми эффективность сорбции снижается.

На основании полученных результатов представляется целесообразным при разработке метода иммунокоррекции с использованием аутологичных Э в качестве носителей БАВ в организме производить определение индивидуальных особенностей в чувствительности клеток иммунной системы к различным БАВ и в сорбционных свойствах Э, используя при этом концентрации преднизолона в пределах 0,1-1 мкг/мл, тималина — 1 мг/мл и продолжительность инкубации препаратов с Э в 60 минут.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кирдей Е.Г., Беломестнова Е.Ю., Верхозин И.А. и др. О способности эритроцитов связывать биологически активные вещества и о влиянии таких клеток на иммунный ответ /Тез.докл. I съезда иммунологов России. — Новосибирск, 1992, 208 с.
2. Кирдей Е.Г., Беломестнова Е.Ю., Дмитриева Л.А. О перспективах развития экстракорпоральной иммунокоррекции с использованием аутологичных клеток крови /Акт. пробл. эксперим. и клин. медицины. — Иркутск, 1994, разд.3, с.101-104.
3. Кожевников И.Л., Рыбкин А.Г., Яковлев А.А. Способ оценки сорбционной активности рецепторного аппарата эритроцитов человека /Авт. свид № 1778707 АИ, 1992.
4. Понякина И.Д. Нагрузочные тесты в розеткообразовании /Лаб. дело. — 1984, № 10, с.66-69.
5. Пазюк Е.А., Маянский А.Н. НСТ-тест в клинике инфекционно-аллергических заболеваний /Тер. архив. — 1981, т.53, № 11, с.18-21.
6. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. — Киев: Здоровье, 1978, 159 с.
7. Шмелев Е.И., Бумагина Т.К., Метерев Ю.Г. К оценке теста восстановления нитросинего тетразола у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких /Лаб. дело. — 1975, № 9, с.524-528.

## Summary

The possibility of human erythrocytes to nonspecific adsorb the Prednisolonum and Thymalinum was shown on vitro. The optimum of adsorbtion the biological active substances by erythrocytes was investigated. It was determined the high individual variability in blood cell sensitivity to Prednisolonum and Thimalinum and erythrocytes adsorbtion.

© УШАКОВ Р.В., ЦАРЕВ В.Н., 1995  
УДК

# РОЛЬ БАКТЕРИЙ ГРУППЫ БАКТЕРОИДОВ В ЭТИОЛОГИИ ОДОНТОГЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Ушаков Р.В., Царев В.Н.

(Иркутский государственный медицинский университет,  
кафедра хирургической стоматологии — зав. каф. проф. Р.В.Ушаков)

**Резюме.** Проведен анализ микрофлоры гнойных очагов 355 больных одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Установлено количественное преобладание неспорообразую-

щих анаэробных бактерий, из которых большое значение имеют микроорганизмы группы бактериоидов. Изучение уровней антител к полисахаридным антигенам *P.melaninogenicus* и *P.asacchorolyticus* с по-



мощью иммуноферментного анализа подтверждает ведущее значение этой группы бактерий в развитии одонтогенной инфекции у 1/3 больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Проблема гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области занимает значительное место в стоматологии. Вместе с тем даже в специальной литературе мы наблюдаем значительное смещение акцента в сторону главенствующей роли в этиологии одонтогенного воспаления факультативно-анаэробных микроорганизмов, особенно стафилококков и стрептококков [1]. Гипердиагностика, прежде всего стафилококковой инфекции, в стоматологической практике обусловлена частично слабым материально-техническим состоянием микробиологической службы, высокой стоимостью бактериологических исследований с применением анаэробной техники культивирования и идентификации микрофлоры [3]. В пользу привлечения современных методов исследования говорит высокий процент так называемых «стерильных» посевов из гнойных очагов, что позволяет предположить анаэробный характер инфекционного агента. Вместе с тем данные, полученные в современных лабораториях, позволяют выявить наиболее часто встречаемые виды бактерий и их сочетаний, чувствительность к антибактериальным средствам, что дает основание для проведения полноценной антибактериальной терапии.

Установлено, что в развитии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области принимают участие ассоциации резидентных микроорганизмов (как факультативно-, так и облигатно-анаэробных), включающих 2-7 видов [2,4,6]. Однако ассоциативный характер микрофлоры ставит закономерный вопрос: равнозначна ли роль отдельных видов при развитии одонтогенного воспаления? Высокая частота выделения анаэробных бактерий группы бактероидов косвенно свидетельствует о их этиологической значимости. Вместе с тем это положение требует более аргументированного подтверждения.

Целью данного исследования явилось определение роли строго анаэробных бактерий группы бактероидов в развитии и течении одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

### Методы и материал

Проведено изучение качественного и количественного состава микрофлоры 355 больных различными формами воспалительных заболеваний лица и челюстей.

Забор клинического материала производили непосредственно после вскрытия гнойного очага с помощью предложенного нами стандартного сорбирующего тампона из поливинилформали марки Аквипор 3500/40 [5]. Культивирование бактерий производили в аэробных и анаэробных условиях. Анаэробизм достигался в анаэроостате м.745, где атмосферный воздух замещался газовой смесью, состоящей из 80% азота, 10% CO<sub>2</sub>, 10% H<sub>2</sub>. Продолжительность культивирования 5-7 суток при 37°C.

Видовую идентификацию осуществляли на основании морфологических признаков микроорганизмов, культуральных свойств, биохимии (мультигест АРІ-20, Франция), хроматографии и серологического анализа с помощью предложенного нами краткого «ключа» [5]. Кроме этого, использовали разработанную нами методику «касетной антибиотикограммы», которая построена

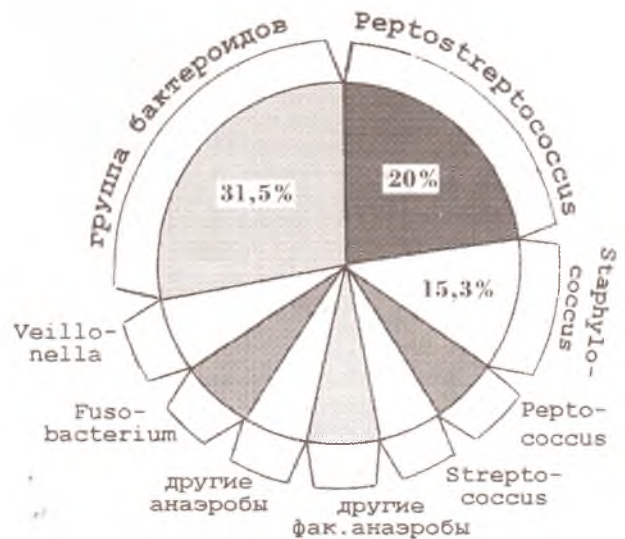


Рис. 1. Частота преобладания облигатно- и факультативно-анаэробных бактерий в составе микробных ассоциаций при абсцессе и флегмоне лица и шеи

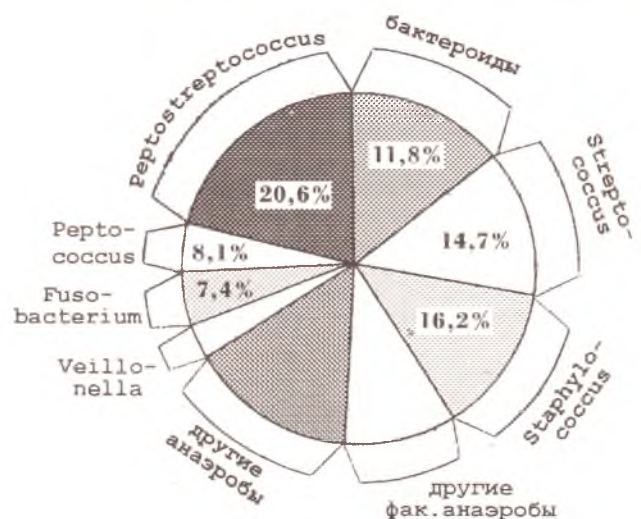
на принципе чувствительности бактерий к антибиотикам не подверженной выраженному развитию резистентности. Анализ полученных данных проводили с учетом новой классификации (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology — 9, 1994 Group — 6). Всего проанализировано 1128 штаммов микроорганизмов.

Для определения уровня антител в сыворотке крови больных к антигенам бактерий, наиболее часто выделяемых при одонтогенном воспалении, применяли твердофазный метод иммуноферментного анализа (ИФА). Полисахаридный антиген получали по усовершенствованной нами методике [5]. Полученные данные сравнивали с результатами ИФА крови детей (42 человека) и практически здоровых доноров (25 человек).

### Результаты и их обсуждение

При анализе качественного и количественного состава микрофлоры гнойных очагов больных одонтогенными воспалительными заболеваниями установлено, что в 95,6% случаев определялись ассоциации 2-9 видов факультативно-анаэробных и строго-анаэробных бактерий (всего идентифицировано 58 видов). Из общего количества выделенных штаммов от 57,6% (при лимфадените) до

Рис. 2. Сочетание бактерий группы бактероидов в ассоциациях с другими микроорганизмами (в % к количеству больных с выделением данного вида)



Уровни АТ к полисахаридным антигенам бактерий группы бактериоидов

Группы сравнения	Уровень АТ (ЕД ИФА)		Достоверность различий
	<i>P.melaninogenicus</i>	<i>P.asacchorolyticus</i>	
Здоровые доноры	100±8,5	100,0±15,5	—
Больные с — бак.анализом	165,8±25,5	173,0±11,0	P<0,05
Больные с + бак.анализом	219,7±20,2	250,0±26,0	P<0,05

64,5% (при флегмоне) составляли неспорообразующие анаэробные виды. Необходимо отметить, что практически у каждого больного они встречались в составе микробных ассоциаций гнойного очага в диагностически значимых концентрациях (>105 КОЕ/мл) и в 2/3 случаев доминировали.

Наиболее часто выделялись бактерии группы бактериоидов: от 18,18% — при аденофлегмоне и лимфадените, до 30,14% — при одонтогенной флегмоне (от всех штаммов). Данные микроорганизмы принадлежали к трем родам: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Porphyromonas asacchorolyticus* (3,03-5,48% всех штаммов) встречались преимущественно у больных одонтогенной флегмоной. Из других пигментообразующих бактерий большинство составляли представители рода *Prevotella*. Типовой штамм *P.melaninogenicus* наблюдался в 6,06-9,59%, остальные виды (*P.capillosus*, *P.oralis*) — в пределах 3-6% всех выделенных штаммов микроорганизмов.

Для определения их места в составе микробных ассоциаций нами проведен анализ сочетаний бактерий группы бактериоидов с другими микроорганизмами. Наиболее часто бактериоиды сочетались с факультативно-анаэробными и строго-анаэробными грамм+ кокками (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pertostreptococcus*) — 15-20% ассоциаций и бактериоидами других родов и видов (12%). Причем концентрация бактериоидов в гнойном экссудате в 31,5% случаев была преобладающей, и эта тенденция сохранялась при исследованиях в процессе лечения (рис.1,2).

Вместе с тем даже количественное преобладание одного из видов в составе микробной ассоциации не всегда свидетельствует о безусловно доминирующей роли в развитии заболевания. В связи с этим нами проведен иммуноферментный анализ уровней антител к полисахаридным антигенам тех видов, которые определялись наиболее часто и в высоких концентрациях.

При использовании полисахарида *Prevotella melaninogenicus* выявлена следующая закономерность: уровни АТ к данному антигену у детей были существенно ниже (67,4±12,5 ЕД ИФА), чем у взрослых доноров (100,0±8,5 ЕД ИФА) и больных воспалительными заболеваниями лица и шеи (178,8±12,0 ЕД ИФА). Во всех случаях разница была достоверной P<0,025. В то же время уровень АТ больных был достоверно выше, чем у здоровых лиц (P<0,05). Аналогичные данные получены и при определении АТ к ПСА *Porphyromonas asacchorolyticus*. Следовательно, титр АТ к ПСА *P.melaninogenicus*, *P.asacchorolyticus* — нормальных обитателей полости рта увеличивается с возрастом почти в 2 раза. Однако при развитии одонтогенной инфекции наблюдается дальнейшее нарастание уровней АТ, что может рассматриваться (разумеется, в сочетании с положительным результатом бактериологического исследования) как доказательство роли этих видов в развитии острого гнойного воспаления челюстно-лицевой области.

Для подтверждения этого заключения мы про-

вели отдельный анализ результатов ИФА в двух группах больных — с положительным и отрицательным результатом бактериологического исследования (табл.1).

Анализ индивидуальных значений ИФА показывает, что в группах больных с положительным баканализом по исследуемым бактериям положительные результаты ИФА ( $\bar{X} \pm 3\sigma$ ) наблюдались у 100% пациентов. Между тем у 20% (для ПСА *P.melaninogenicus*) и 25% (для ПСА *P.asacchorolyticus*) наблюдались высокие уровни АТ при отрицательном бактериологическом исследовании, что может быть объяснено трудностями выделения данных возбудителей и возможной перекрестной реакцией с другими видами этих родов. Вместе с тем в группе практически здоровых лиц положительных результатов ИФА (то есть значений >3σ) не выявлено ни в одном случае.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли (у 1/3 больных доминирующей) бактерий группы бактериоидов родов *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides* в развитии и течении одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, что, безусловно, должно учитываться при проведении антибактериальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи /Под ред. А.Г.Шаргородского — М.: Медицина, 1985, 352с.
2. Захаров Ю.С. Клиника и хирургическая тактика при бактериальных инфекциях челюстно-лицевой области /Стоматология — 1987, № 3, С.43-45.
3. Колесов А.П., Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. — М.: Медицина, 1989, 158 с.
4. Кочеровец В.И., Балин В.Н., Гук А.С. Неспорообразующие анаэробные микроорганизмы при одонтогенных острых гнойных заболеваниях челюстно-лицевой области /Стоматология — 1982, № 2, С.43-45.
5. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Комплексная бактериологическая и иммунологическая диагностика воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. /Метод. рекомендации — М., 1991, 28 с.
6. Tabagcheli S. Anaerobic infections in the head and neck region. /S. Scand. J. Infect. Des. — 1993, v.57, P.24-34.

## Summary

The analysis of the purulent foci of microflora in 355 patients with odontogenic inflammatory diseases of the maxillofacial region was performed. The predominant number of non-spore forming anaerobic bacteria (microorganisms of bacteroid group being the most important) was determined. The investigation of antibodies levels to polysaccharide antigens *P.melaninogenicus* and *P.asacchorolyticus* with the aid of immunoenzymatic test confirms the principal role of this bacterial group for odontogenic infection development in 1/3 patients of purulent inflammatory diseases of maxillo-facial region.



# КОМБИНИРОВАННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕСТАЗА

Швецкий А.Г., Коваленко А.А.

(Красноярский медицинский институт,  
кафедра хирургических болезней № 2 — зав. каф. канд. мед. наук доцент Швецкий А.Г.)

**Резюме.** На основании экспериментальных данных комбинированное лазерное излучение использовано в комплексном лечении 34 больных с обтурационным холестазом: 0,63 мкм — внутривенно, 30 мин; 0,89 мкм с частотой 600 Гц, по 4 мин из 4-5 точек в проекции печени. У больных существенно быстрее происходила нормализация процессов перекисного окисления липидов, в более ранние сроки и полноценней восстанавливались все функции печени. Количество осложнений снизилось с 25 до 3%, а средний койко-день с 24,2±1,8 до 16,8±0,9.

Вопросы лечения обтурационного холестаза не теряют своей актуальности, что связано с развитием печеночной недостаточности в послеоперационном периоде за счет энтерогепатического удара [3,4]. Кроме того, желчная гипертензия уже к концу первых суток приводит к гибели значительной части гепатоцитов, что ведет к существенному нарушению основных функций печени [1].

В последнее время появились сообщения об использовании гелий-неонового лазера (ГНЛ), инфракрасного (ИК), магнитолазерного (МЛ) излучения в комплексном лечении ряда заболеваний печени [5,7,9]. При этом ведущим положительным эффектом лазерного излучения является нормализация перекисного окисления и восстановление функции мембран.

В эксперименте (300 крыс «Wistar») с классической моделью обтурационного холестаза [2] нами сопоставлены результаты лазеротерапии с использованием ГНЛ, ИК, МЛ, а также комбинированного (ГНЛ и МЛ) воздействия. Установлено, что комбинированная лазерная терапия (ЛТ) дает наибольший эффект, что явилось основанием для использования метода в клинической практике.

## Методы и материал

Клинические исследования проведены у 54 больных с механической желтухой калькулезного генеза. Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа — 28 больных с механической желтухой, у которых холестаз купировался консервативной терапией; 2 группа — 26 больных, которым для ликвидации холестаза выполнялись стандартные операции с целью восстановления оттока желчи в кишечник.

В каждой из групп больные дополнительно делились на две подгруппы: А — больные, которым проводилась общепринятая терапия; В — больные, которым одновременно с общепринятой терапией проводилась комбинированная ЛТ: 0,63 мкм — внутривенно, 30 мин; 0,89 с частотой 600 Гц, по 4 мин из 4-5 точек в проекции печени. Существенных различий по возрастному, половому составу, а также исходным показателям между больными подгруппы А и В не было.

У всех больных в динамике контролировали: показатели холестаза — общий и прямой билирубин сыворотки крови; показатели перекисного окисления липидов и антиперекисной защиты — диеновые конъюгаты (ДК), каталаза (Кат), глутатион-S-трансфераза (GST); индикаторы цитолиза — фруктозомонофосфатальдоза (ФМФА) сыворотки крови; показатели печеночно-клеточной недостаточности — бутирилхолинэстераза (БХЭ) сыворотки крови, непрямого билирубина сыворотки крови; показатели липидного обмена — общие липиды (ОЛ).

Определение показателей функционального состояния печени осуществлялось на полианализаторе Labsystem (Финляндия) стандартными унифицированными методами определения биохимических показателей [8] с компьютерной обработкой полученных результатов. Перекисное окисление липидов оценивалось по уровню ДК в мкмоль/г липидов [6]. Активность GST измерялась в нмоль/мг белка мин [11], активность Кат в мкмоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мг белка в мин [10].

## Результаты и обсуждение

В первой группе явления холестаза у больных купировались на фоне консервативной терапии. В этой группе использование лазерного излучения почти в два раза увеличило темп снижения главного клинического показателя — уровня билирубина. В 2,3 раза уменьшились сроки его полной нормализации (табл.1).

Снижение уровня ДК у больных, получавших лазеротерапию, происходило с достоверной разницей на 4-е и 7-е сутки лечения (табл.2), а активность Кат и GST достоверно превышала показатель контрольной группы, что свидетельствовало об уменьшении процессов ПОЛ за счет активации антиоксидантной системы.

Значительно раньше у больных, получавших комбинированную лазеротерапию, прекращались процессы цитолиза (снижение активности ФМФА), а активность БХЭ к 11-м суткам лечения была в 1,6 раза выше.

Во второй группе консервативное лечение не привело к ликвидации холестаза. Эта группа ха-

Таблица 1

Динамика билирубина у больных с обтурационным холестазом

Группы	Исходный уровень билирубина, мкмоль/л	Сроки нормализации билирубина, сутки	Темп снижения билирубина, мкмоль/л сутки
1А	110,5±4,5	12,4±2,1	7,1±0,76
1В	106,2±5,2	5,3±0,7*	14,9±0,91*
2А	158,4±6,8	15,4±0,48	8,16±0,58
2В	142,2±7,2	8,9±0,64*	12,85±0,76*

Примечание:

\* — достоверность различий в группах (P<0,05)

Таблица II

## Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных 1 и 2 группы

П/группа	Сутки	Биохимические показатели					
		Кат	GST	ДК	ОЛ	БХЭ	ФМФА
1 А	0	0,3±0,04	1,8±0,4	14,6±0,5	6,4±0,3	70,4±4,3	44,5±2,6
		0,3±0,03	1,9±0,5	13,9±0,6	6,2±0,4	78,9±6,6	42,1±2,1
1 А	4	0,7±0,05	2,6±0,8	12,4±0,6	6,8±0,4	75,2±4,3	40,8±2,0
		1,1±0,07*	6,9±0,7*	9,2±0,3*	5,1±0,3*	92,8±6,1*	28,7±1,8*
1 А	7	1,2±0,1	4,7±0,6	10,6±0,4	5,9±0,3	80,6±5,9	32,2±1,9
		1,6±0,08*	8,2±0,8*	7,4±0,2*	5,4±0,4	110,0±6,5*	20,5±1,6*
1 А	11	1,3±0,1	6,1±0,7	9,6±0,3	5,6±0,4	92,1±5,3	23,4±1,3
		1,7±0,09*	9,4±0,9*	5,1±0,2*	5,9±0,5	155,0±6,4*	21,8±1,4
2 А	0	0,5±0,03	2,2±0,4	15,6±0,9	7,8±0,4	37,8±3,4	56,8±4,6
		1,2±0,05*	5,88±0,7*	10,8±0,6*	5,2±0,5*	50,2±3,8*	40,6±3,1*
2 А	4	0,8±0,04	2,0±0,3	14,4±1,1	8,7±0,6	41,5±3,8	62,5±4,8
		1,3±0,08*	9,4±0,6*	11,6±0,7*	4,8±0,2*	58,9±4,6*	47,4±3,2*
2 А	7	1,1±0,05	3,1±0,5	12,7±0,9	6,3±0,4	52,1±4,4	49,9±4,2
		1,4±0,04*	9,7±0,6*	9,4±0,4*	4,2±0,1*	83,7±5,6*	38,2±3,1*
2 А	11	1,2±0,04	5,3±0,5	11,3±0,4	5,2±0,2	79,6±4,9	38,8±3,6
		1,7±0,02*	9,9±0,5*	7,4±0,3*	4,6±0,2	152,0±5,8*	26,6±2,8*

## Примечание:

0,4,7,11-е сутки консервативного лечения в первой группе и 0,4,7,11-е сутки послеоперационного периода у больных второй группы

\* — статистическая достоверность в ряду опыт/контроль ( $P < 0,05$ )

рактиковалась более тяжелым исходным состоянием больных, обусловленным высокой степенью холестаза.

Несмотря на проводимую предоперационную подготовку, у больных, не получавших лазеротерапию, нарастали патофизиологические нарушения, инициированные холестазом: возрастал уровень непрямого билирубина, ФМФА, ОЛ, ДК, в то время как активность БХЭ заметно снижалась, а активность Кат и GST оставалась практически на прежнем уровне.

В то же время лазеротерапия, проводимая в комплексе с общепринятой терапией, приводила к достоверному снижению уровня непрямого билирубина, ОЛ, ФМФА (соответственно на 48%, 44%, 29% по сравнению с контрольной группой), предупреждала снижение активности БХЭ, которая к моменту операции была на 25% выше, чем у больных сравниваемой подгруппы. К моменту операции у них значительно ниже был уровень ПОЛ (на 31%), а активность Кат и GST на 33 и 30% выше ( $P < 0,05$ ).

В послеоперационном периоде, как следствие возможного энтерогепатического удара и реакции на операционную травму, функциональное состояние печени у больных в подгруппе А ухудшалось до 5-7 суток послеоперационного периода, после чего функциональная активность печени начинала восстанавливаться.

У больных, получавших в предоперационном и послеоперационном периоде лазерное облучение, значительно быстрее ликвидировались явления холестаза. Гораздо быстрее происходила полная нормализация билирубина, при этом темп снижения билирубина был почти в 2 раза выше, чем в сравниваемой подгруппе. Значительно раньше происходила нормализация ПОЛ (уровень ДК соответственно на 4-е и 7-е сутки послеоперационного периода на 26 и 45% ниже показателя контрольной группы), а активность Кат и GST, соответственно в те же сроки, на 22 и 30%, на 31 и 53% выше.

Достоверно раньше прекращались процессы цитолиза, что подтверждалось более быстрой нормализацией активности ФМФА. Также быстрее происходило снижение содержания ОЛ в сыворотке крови, и на 7-е сутки они практически приходили к норме, в то время как в сравниваемой

подгруппе ОЛ и на 11-е сутки не достигали нормальных значений.

Среди 20 больных контрольной группы осложнения в виде нагноения послеоперационной раны отмечены у 3 человек и у 4 больных наблюдались явления печеночной недостаточности, причем один из них умер. Среди 34 больных, получавших лазеротерапию, указанные осложнения наблюдались только у одного человека.

Таким образом, использование комбинированного лазерного излучения у больных с обтурационным холестазом приводило к более быстрому восстановлению функциональной активности печени и значительно улучшало результаты лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. Рига:Звайгзне, 1975, — 386 с.
2. Витлин В.И. Некоторые морфологические и функциональные изменения печени при обтурационной желтухе /Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1971, — 26 с.
3. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. — М.: Медицина, 1978, — 328 с.
4. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Шойхет Я.И. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи. — Красноярск: изд-во Краснояр. ун-та, 1990, — 112 с.
5. Кукош М.В., Емельянов И.В., Ерлов В.В. К вопросу о применении лазерного излучения в лечении гнойных холангитов /НИЛИ в медицине. /Матер. Всесоюз. Симпоз. — Обнинск, 1991, С.75-76.
6. Лапрун И.Б. Действие излучения ГНЛ на перекисное окисление липидов и некоторые сопряженные реакции организма /Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1981, — 28 с.
7. Макашов В.В., Змызгова П.В., Гукасова К.Б. Лазеротерапия при хронических гепатитах. /Новые достижения лазерной медицины: Матер. межд. конф. — М., 1993, С.485-486.
8. Меньшиков В.В., Делекторская Р.П., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1987, — 368 с.
9. Покровский В.И., Макашов В.В., Змызгова А.В., Гукасова К.Б. Применение лазеротерапии у больных острым вирусным гепатитом. /Новые дос-



тижения лазерной медицины: Мат. межд. конф. — М., 1993, С.517-518.

10. Bortos L., Bartkowiak A. Determination of catalase activity /Experientia. — 1981, v.37, № 7, P.722-723.
11. Tailor Y.B., Pemble S.E., Sally E. Molecular biology of glutathione transferases /Biochem. Soc. Trans. — 1987, v.15, № 4, P.578-581.

## Summary

On the basis of experimental research having been carried out by means of combined laser radiation in complexed treatment and prophylaxis of liver deficiency observed at obstructive jaundice patients.

In that case the patient treated complexed therapy with included laser radiation expressed high dynamics to the positive.

© МИЛЛЕР Л.Г., УСОВ Л.А., ФЕЛЛЬ Л.З., 1995  
УДК 616.831-005.4-001.8:615.015

# ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФОРИДОНА ПРИ ОСТРОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Миллер Л.Г., Усов Л.А., Фелль Л.З.

(Иркутский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии — зав. каф. проф. Л.Г.Миллер;  
кафедра фармакологии — зав. каф. проф. Л.А.Усов)

**Резюме.** В острых опытах на наркотизированных кошках методом водородного клиренса и полярографии установлено, что воспроизведение острой локальной транзиторной ишемии мозга (60-минутная окклюзия левой средней мозговой артерии (СМА) сопровождается выраженной и длительной межполушарной асимметрией кровоснабжения и оксигенации мозга с явлениями отека мозговой ткани на стороне повреждения. Внутривенное введение форилона (струйное 0,1 мг/кг или капельное 1 мкг/кг/мин) в период окклюзии СМА уменьшает явление отека и улучшает кровоток и  $pO_2$  в ишемизированной зоне, значительно увеличивает кровоснабжение и оксигенацию мозговой ткани в период реперфузии.

Острые ишемические нарушения мозгового кровообращения наиболее часто встречаются в бассейне СМА и приводят к тяжелым поражениям ЦНС [7]. В терапии ишемических и гипоксических повреждений головного мозга широкое распространение получили специфические антагонисты кальция — блокаторы кальциевых каналов. Выраженное влияние на кровоток и метаболизм мозга оказывают препараты дигидропиридинового ряда: нимодипин, никардипин, исрадипин и риодипин (форидон). Последний синтезирован и производится в Институте органического синтеза Латвии. По своей активности он не уступает указанным препаратам, но менее токсичен [3].

Изучение влияния форилона, проведенное в нашей лаборатории, показало, что он в значительной степени повышает мозговой кровоток в норме и при транзиторной тотальной ишемии, оказывает благоприятное воздействие на метаболизм мозга во время ишемии и реперфузии, предупреждает вторичную интенсификацию ПОЛ во время реперфузии [1]. Показана эффективность форилона для профилактики цереброваскулярных расстройств в условиях экспериментальной интрацеребральной геморагии. Инфузия препарата сопровождается отчетливым спазмолитическим действием на сосуды мозга, повышением интенсивности аэробных процессов, увеличивает утилизацию глюкозы мозгом [4]. Сведения о лечебном действии препарата в условиях острой ло-

кальной ишемии мозга в эксперименте отсутствуют. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение динамики мозгового кровообращения в условиях окклюзии СМА и влияние одномоментного и инфузионного (капельного) введения форилона на кровоток и напряжение кислорода в ткани мозга во время ишемии и в период реперфузии.

## Методы и материал

Эксперименты проводились на 40 кошках обоего пола массой 2,5-3,5 кг под уретано-гексеналовым наркозом. После трепанации черепа в левой височной области перевязывалась височная ветвь СМА [3] на 60 мин с последующим снятием лигатуры и регистрацией показателей в течение 90 мин периода реперфузии. Герметичность черепа воссоздавали специальным устройством. Размер и локализация очага ишемии определялись в отдельных экспериментах введением в левую сонную артерию туши на 10% ном растворе желатина. При этом для регистрации показателей в левом полушарии выделено три зоны: зона ишемии, пограничная зона и лобная доля. Для сравнения регистрировали аналогичные показатели в интактном полушарии симметрично зоне повреждения. Локальный и общий мозговой кровоток (МК) регистрировали методом водородного клиренса, напряжение кислорода ( $pO_2$ ) в ткани мозга — полярографически с игольчатых платиновых электродов, погруженных в ткань мозга на 2 мм. Системное артериальное давление (АД) измеряли инвазивным методом в бедренной артерии. О наличии отека судили по влажности ткани мозга, которую определяли путем высушивания после 90 мин реперфузии. В работе использовали готовую лекарственную форму препарата — 0,01% ампулированный раствор форилона. На модели острой транзиторной локальной ишемии проведены три серии исследований с регистрацией МК и три серии с измерением  $pO_2$ :

1. внутривенное введение физиологического раствора (контроль);
2. одномоментное внутривенное введение форилона в дозе 0,1 мг/кг на 31 минуте ишемии;
3. инфузия препарата в течение 60 мин в дозе  $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  с 16-й мин ишемии.

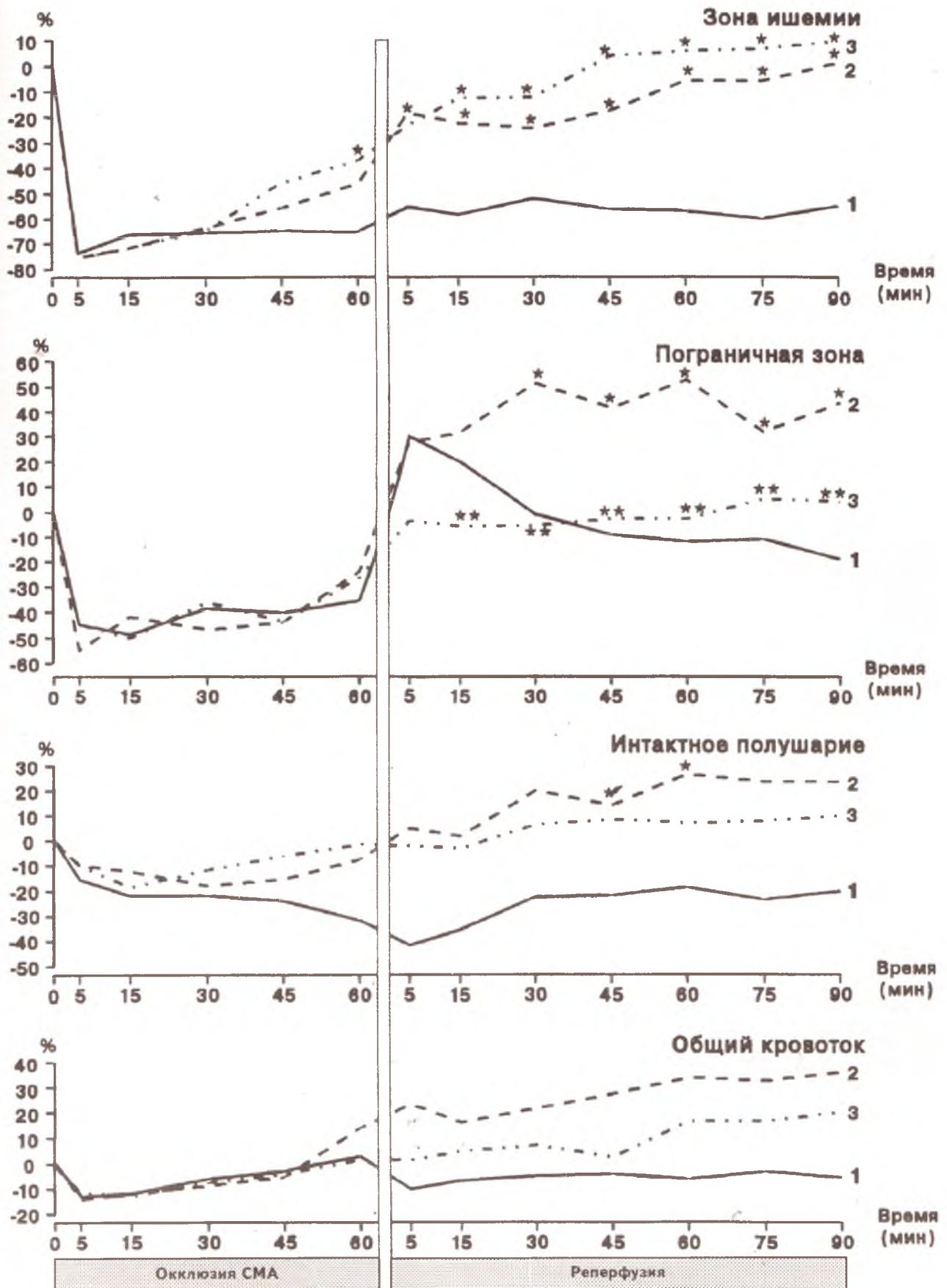


Рис. 1. Изменения общего и локального мозгового кровотока при окклюзии СМА в контроле (1) и при введении форидона внутривенно одномоментно (2) и внутривенно инфузионно (3).

Знаками \* и \*\* обозначены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в контроле (1) и между группами (2 и 3) соответственно.



Обработка полученных данных производилась на компьютере IBM PC с использованием критерия  $t$  Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона.

## Результаты и обсуждение

В контроле окклюзия СМА приводила к статистически достоверному снижению кровотока в ишемизированной и пограничной зонах на  $72,3 \pm 3,7\%$  и  $49,2 \pm 2,2\%$  соответственно. Максимальное снижение регистрировалось на 5-й мин и длилось в течение всего периода ишемии. После снятия лигатуры со СМА наблюдались невосстановление кровотока в зоне ишемии и гиперперфузия в первые 15 мин в пограничной зоне. В стоке синусов кровотоков менялся несущественно. В интактном полушарии и в лобной доле в первые 15 мин реперфузии отмечено статистически достоверное снижение кровотока на  $35,8\%$  от исходного (рис.1). Напряжение кислорода в период ишемии в изучаемых зонах изменялось параллельно кровотоку, во время реперфузии в интактном полушарии отмечалась тенденция к восстановлению  $pO_2$ . Системное АД к 30-й мин ишемии увеличивалось на  $11,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) и оставалось выше исходного в течение всего периода реперфузии. Влажность мозга составляла в интактном полушарии  $74,5\%$ , а на стороне перевязки —  $81,4\%$ , что свидетельствует о наличии отека мозга в зоне повреждения. Таким образом, воспроизведение локальной ишемии мозга путем перевязки СМА сопровождалось выраженной и длительной межполушарной асимметрией кровоснабжения и оксигенацией мозга с явлениями отека мозговой ткани на стороне повреждения.

Внутривенное одномоментное введение форида приводит к увеличению кровотока к 60-й мин ишемии на  $21,2\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, а к 90-й мин реперфузии кровотоков в зоне ишемии восстанавливался до исходного уровня. В пограничной зоне под влиянием препарата в период ишемии кровотоков менялся несущественно по сравнению с контрольной группой, а после снятия лигатуры достоверно увеличивался на  $28-43\%$  от исходного. Улучшение кровотока наблюдалось в лобной доле и интактном полушарии, а также в стоке синусов, где общий кровоток возрос на  $36\%$  от исходного уровня (рис.1). Введение форида способствовало нормализации АД в течение всего периода наблюдения. Напряжение кислорода в ткани мозга ишемизированной и пограничной зон значительно превышало  $pO_2$  у животных контрольной группы.

Внутривенное капельное введение форида к 16-й мин ишемии обусловило меньшее, чем в контрольной группе, снижение МК и  $pO_2$  в ишемизированной зоне в период ишемии, а к 60-90 мин реперфузии кровотоков возрос на  $63\%$  по сравнению с показателями контрольной группы. В пограничной зоне инфузия форида предупреждала развитие гиперперфузии, и с 45-й мин реперфузии наблюдалось постепенное восстановление кровоснабжения мозговой ткани. В интактном полушарии в лобной доле кровотоков менялся несущественно. Общий кровоток постепенно увеличивался (рис.1). Увеличение напряжения кислорода в изучаемых зонах в период реперфузии превосходило усиление кровотока. Инфузия форида вызывала более значимое и длительное снижение АД по сравнению с одномоментным введением. При исследовании влажности мозга было установлено, что после введения препарата данный показатель составлял в интактном полушарии и на стороне повреждения  $75,5$  и  $76,4\%$  соответственно, что фактически соответствует влаж-

ности мозга интактных животных.

Таким образом, динамика МК и  $pO_2$  в ишемизированной и пограничной зонах при лечебном введении форида достоверно отличается от динамики этих показателей в группе животных, не получавших препарат. При этом форида не вызывает феномена «внутричерепного обкрадывания», повышая кровотоки и напряжение кислорода в ткани мозга не только в очаге ишемии, но и во всех исследуемых областях мозга. Инфузия форида предупреждает развитие гиперперфузии в пограничной зоне. Препарат ограничивает развитие отека мозговой ткани.

Анализируя результаты наших исследований, следует отметить, что в контрольной группе животных значительное снижение кровотока наблюдается в зоне ишемии не только в период перевязки СМА, но и в течение  $1,5$  ч после снятия лигатуры с сосуда — феномен «no-reflow». По мнению Greenberg и соавторов [5], изучавших динамику внутриклеточной концентрации ионизированного кальция на аналогичной модели острой локальной ишемии мозга у кошек, причиной невосстановления кровотока может являться повышение концентрации кальция в ишемизированной зоне в период ишемии в  $1,5-2$  раза и в  $2-4$  раза в период рециркуляции. Перегрузка клеток кальцием является прямым следствием гипоксии и запускает каскадный механизм (стойкий вазоспазм, нарушение агрегации тромбоцитов и микроциркуляции, активация перекисного окисления, развитие отека мозговой ткани), приводящий в конечном итоге к повреждению и гибели нейронов [1,9]. Введение блокаторов кальциевых каналов уменьшает поступление ионов кальция в клетки и препятствует развитию патогенетических механизмов нарушения мозгового кровообращения [1,4,5]. Следует отметить, что изменения кровотока чаще всего отражают уровень церебрального метаболизма и функциональной активности мозга [6,8,10]. Поэтому полученные результаты экспериментальных исследований позволяют рекомендовать форида при острых локальных транзиторных ишемиях головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер Л.Г., Захарова М.А., Дубур Г.Я. Кастрон В.В. Влияние форида на мозговое кровообращение у наркотизированных животных /Экспер. клин. фарм. — 1994, т.56, № 5, с.11-14.
2. Ноздрачев А.Д. Анатомия кошки. — Л., 1973, — 71 с.
3. Тирзиге Д.Я., Тирзит Г.Д., Дубур Г.Я. Влияние нифидипина и риодипина на биохимические процессы в интактных эритроцитах /Бюл. экспер. биол. мед. — 1990, т.60, № 10, С.379-381.
4. Чернышова Г.А., Плотников М.Б., Кастрон В.В., Виталия Р.О. Влияние форида на кровоснабжение кошек в норме и при внутричерепном кровоизлиянии /Фарм. токсикол. — 1989, т.52, № 4, С.20-24.
5. Greenberg J., Uematsu D., Araki N., Reivich M. Intracellular calcium and pathophysiological changes in cerebral ischemia /Drug Res. — 1991, v.41 (1), № 3a, P.324-332.
6. Kyschinsky W, Physiology of cerebral blood flow and metabolism /Drug Res. — 1991, v.41(1), № 3a, P.284-288.
7. Leys D., Pruvo J., Goedefroy O., Rondepierre P. et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke /Stroke. — 1992, v.23, № 3, P.317-324.
8. Michenfelder J., Milde J., Katusic Z. Postischemic canine cerebral blood flow is coupled to cerebral metabolic rate /J Cereb. Blood Flow Metab. — 1991, v.11, № 4, P.613-617.

9. Siesjo B., Smith M. The biochemical basis of ischemic brain lesions /*Drug Res.* — 1991, v.41 (1), № 3a, P.288-292.
10. Yamakami I., McIntosh T. Alterations in regional cerebral blood flow following brain injury in the rat /*J Cereb Blood Flow Metab.* — 1991, v.11, № 4, P.655-661.

### Summary

In acute experiments on anesthetized cats by methods of hydrogen clearance and polarography it was

found that the reproduction of focal transient cerebral ischemia (60-min occlusion of the left middle cerebral artery (MCA) is accompanied by express and long-lasting interhemispherical asymmetry on the cerebral circulation and oxygenation with brain oedema in the damage side. Intravenous administration of the calcium antagonist flunarone (0,1 mg/kg bolus or 1 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> infusion) at the time of MCA occlusion blocks the appearance of brain oedema and postischemic hypoperfusion in ischemic region, favorably improves circulation and the brain tissue oxygenation.



© САВЧЕНКОВ М.Ф., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П., 1995  
УДК 616+57 (571.5)

## МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРИ

(Лекция)

*Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П.*

(Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН,  
Иркутский государственный медицинский университет)

**Резюме.** Проведен анализ экологической ситуации на территории Сибири. Приведены данные загрязнения воздушной среды, воды, водоемов, почвы и их влияние на заболеваемость населения. Показано влияние последствий ядерных испытаний на состояние окружающей среды. Представлены проблемы озера Байкал. Обосновывается необходимость реализации комплексных эколого-гигиенических программ по оздоровлению окружающей среды.

Анализируя спектр проблем, перед которыми стоит сейчас Сибирь, невозможно обойти стороной экологическую обстановку. Загрязнение воздушной среды в сибирских городах является одной из наиболее острых проблем. Уже в начале 80-х годов в ряде районов Сибири и в особенности в Кузбассе, зоне КАТЭКа, Норильске и ряде других мест обозначилась экологическая ситуация, которую следует квалифицировать как катастрофическую. Хотя в Сибири проживает всего 10% населения страны, выброс отходов в атмосферу в городах восточных регионов составлял 34,2% валового выброса городов России. В 80-х годах валовой выброс отходов в атмосферу возрос в 2,5 раза. В среднем в городах Сибири и Дальнего Востока на 1000 жителей приходилось 3,7 тонны выбросов в атмосферу в сутки, а в европейской части России — 0,7 тонны. В Норильске эта величина достигла 30 тонн, в Новокузнецке — 11, в Ангарске — 10,5 тонны.

Так, в г.Норильске после ввода Надеждинского комбината принятый в гигиене суммарный показатель загрязнения воздушного бассейна возрос с 11,6 до 21, т.е. достиг «опасного» уровня для здоровья населения. При валовых выбросах Норильского горно-металлургического комбината, достигающих гигантской величины — более 2 млн/т год, в Норильске выявлены повышенные показатели заболеваемости и смертности населения. Смертность мужчин в работоспособном возрасте здесь существенно выше, чем в среднем по России. Опасная и чрезвычайно опасная ситуация, помимо Норильска, сложилась в Братске, Красноярске, Омске, Ангарске, Новокузнецке и ряде других городов, и лишь в отдельных случаях она может быть квалифицирована как «вызывающее опасение». Воздействию промышленных выбросов подвергаются не только рабочие заводов, но и многочисленное население прилегающих к предприятиям жилых массивов, поскольку

значительная часть этих предприятий строилась 40 и более лет назад. В результате этого в зоне воздействия промышленных выбросов оказываются не только здоровые, но и больные с хроническими заболеваниями, а также лица, имеющие факторы риска хронических заболеваний. «Платой» за такую ситуацию служит существенное повышение заболеваемости респираторными, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями, отмеченное, в частности, в Кемерово.

Не приходится удивляться, что при опросе мигрантов, уезжающих из Новокузнецка, 28% из них в качестве ведущей причины отъезда указали загрязнение окружающей среды. Экономические потери вследствие увеличения числа заболеваний только по двум классам болезней (сердечно-сосудистая и бронхо-легочная патологии) в связи с загрязнением атмосферного воздуха в Новокузнецке составляли в 80-е годы 2,8 млн руб. в год.

Данные свидетельствуют о серьезных нарушениях функций сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем в связи с загрязнением атмосферного воздуха промышленными выбросами, особенно предприятиями угольной промышленности, в частности, в Прокопьевске и Норюнгри, причем это касается в первую очередь детей. Выявлены четкие корреляционные связи (коэффициент корреляции 0,82-0,99) между загрязнением атмосферного воздуха и заболеваемостью детей пневмониями, конъюнктивитами, отитами, бронхитами, ангинами, аллергическими заболеваниями [1].

Все большее влияние на суммарный показатель техногенного загрязнения атмосферы, санитарную ситуацию и состояние здоровья населения оказывает непрерывный рост автомобилизации. Математическое моделирование процессов и натурные исследования позволили установить, что при превышении более чем в 2 раза ПДК каждого из загрязняющих веществ общая заболеваемость городского населения возрастает в среднем в 1,7, а по отдельным видам заболеваний — в 2,3 раза. Вполне понятно, что при комбинации этих нарушений имеет место кумуляция эффектов [2].

Тяжелую антропогенную нагрузку несут водные объекты Сибири. Она связана с неполной очисткой сточных вод, малой мощностью очистных сооружений и низкой самоочищающей способностью водоемов в суровых климатических условиях, особенно в Заполярье. Наибольшее загрязнение поверхностных вод имеет место в Обь-

Иртышском бассейне. Особенно неблагоприятно в этом плане состояние средних и малых рек Сибири в зонах крупных промышленных центров, где концентрации азота, аммиака, фенола, нефтепродуктов нередко значительно превышают ПДК и имеет место низкое качество питьевой воды как по химическим, так и по бактериологическим показателям. Необходимо иметь в виду накопление токсикантов, в том числе тяжелых металлов, в донных илах озер и водохранилищ, что представляет собой гигиеническую «мину замедленного действия» на много лет. Крайне негативное воздействие оказывают на водные объекты стоки крупных сельскохозяйственных объектов, особенно в условиях современного ослабления эффективности контрольных служб.

При неудовлетворительном санитарном состоянии водоемов наиболее опасная ситуация наблюдается на участках хозяйственно-питьевых водозаборов и мест рекреации, где «высокий» и «чрезвычайно высокий» уровни загрязнения регистрируются по санитарно-токсикологическому и эпидемиологическому признаку вредности, т.к. в этом случае создается прямая опасность для здоровья населения.

Неудовлетворительное состояние водосточников и качество подаваемой в некоторых населенных пунктах питьевой воды приводит к негативным изменениям здоровья населения [3].

Так, повышение заболеваемости хроническими нефритами и гепатитами, высокая смертность, учащение токсикозов беременности, врожденных аномалий в городах Кемерово и Юрга связаны использованием питьевой воды, загрязненной азотсодержащими и хлорорганическими соединениями, а потребление воды с «чрезвычайно высоким» содержанием бора и брома приводит к нарастанию показателей заболеваемости различными формами патологии органов пищеварения и у детей (г. Шадринск Курганской области). Специфика сибирского региона, наличие низких среднегодовых температур и других местных природных условий, как и особенности дислоцированных здесь предприятий, не позволяют механически переносить в Сибирь опыт соответствующих мероприятий, накопленный в европейской части страны. Примером служит ситуация, сложившаяся в бассейне р. Томи, превращенной в последние десятилетия в промышленный и бытовой сток Кузбасса, в частности, г. Кемерово (в конце 70-х годов в сутки в Томь сбрасывалось здесь до 7 млн м<sup>3</sup> сточных вод).

Зоной особых экологических и биомедицинских интересов является по-прежнему Байкал. Учеными-гигиенистами дано гигиеническое обоснование мероприятий по улучшению санитарной ситуации населенных пунктов в прибрежной зоне Байкала. Впервые оценена степень загрязнения атмосферного воздуха в 620 населенных пунктах береговой зоны, изучены условия водопользования, определены мероприятия, направленные на оптимизацию условий жизни и отдыха населения, определены меры по санитарной охране прибрежной зоны озера Байкал и даны рекомендации по рациональному использованию рекреационных ресурсов бассейна озера. Проблема Байкала тесно связана с промышленным освоением прилегающих к нему территорий. Печально известен пример строительства целлюлозного комбината, и он, к сожалению, не единичен. Весьма нерационально ведется развитие г. Северобайкальска, планы социально-экономического развития и градостроительства которого оказались плохо продуманными, что ведет к целому шлейфу негативных последствий, проявляющихся в состоя-

нии окружающей среды и здоровья населения [4].

В зонах размещения промышленных предприятий, в условиях нерациональной антропогенной деятельности имеет также место интенсивное загрязнение почв, приводящее к формированию искусственных биогеохимических провинций. Так, в районах расположения Алтайского и Салаирского горно-обогатительных комбинатов выявлена высокая положительная корреляция между выбросами тяжелых металлов (цинк, кадмий, хром, сурьма, свинец) и их концентрациями в почве. Использование населением таких территорий для выращивания огородных культур обуславливает накопление в пищевых продуктах вредных химических веществ в концентрациях, значительно (в 2,0-2,6 раза) превышающих ПДК. Насколько существенны эти эффекты, показывают расчеты, свидетельствующие о том, что в организм детей, проживающих в горнорудном районе, более 99% свинца и кадмия поступает с продуктами питания; 0,4-0,7% свинца и 0,1-0,3% кадмия — с атмосферным воздухом; 0,1-0,2% соответственно — с питьевой водой.

Говоря о негативных тенденциях в развитии экологической обстановки в Сибири и на Дальнем Востоке, нельзя не остановиться еще на одном чрезвычайно важном ее моменте — на радиологических ее аспектах. Последствия ядерных испытаний на Семипалатинском и Новоземельском полигонах оказали серьезное влияние на окружающую среду и на здоровье человека в ряде регионов Сибири. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты интенсивно проводимых по единой программе исследований биомедицинских последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне (координатор — Алтайский медицинский институт). Не исключено, что именно этими факторами обусловлена, в частности, недавно возникшая проблема «желтых детей» на Алтае, повышенная онкологическая заболеваемость в Алтайском крае и некоторых районах Заполярья, а также вероятная активация онкогенных вирусов в этих же районах.

Экологическая ситуация в Сибири в немалой степени определяется распространением на ее территории гельминтозов. Характерными моментами паразитарной ситуации в регионе является широкое распространение описторхоза (Западная Сибирь) и альвеококкоза (Якутия). Вызывая интенсивную аллергизацию организма, гельминтозы серьезно влияют на иммунологический статус населения, что приводит в конечном счете к патоморфозу как инфекционных, так и, что особенно важно, неинфекционных патологических процессов.

В последние годы возник целый ряд новых проблем, одна из них — это проблема кислотных дождей. С кислотными осадками связывают повреждение и гибель лесов. Происходит закисление листьев деревьев и почвы, в последнем случае ущерб наносится корневым системам деревьев, нарушается поступление необходимых дереву веществ из почвы. К кислотным дождям относятся выпадение дождевых осадков с pH воды менее 5,6; загрязнение дождевой воды окислами серы и азота. К кислотным дождям нельзя относить лишь «влажное осаждение кислот из атмосферы». Проблема «кислого осаждения» шире и охватывает как «влажное осаждение» (непосредственно с дождем и снегом), так и «сухое осаждение» ангидридов серной и азотной кислот на земную поверхность и водоемы. На долю влажного осаждения приходится до 65-80%, а сухое осаждение — в основном локальное явление — в окрестностях источников выбросов.



Воздействие «кислотного осаднения» на природную среду находит отражение в окислении водоемов (до pH 4,5) (в Швеции — более 18000 озер, из них 2500 полностью лишились рыбы), окислении почв и обеднении их питательными элементами, повреждении и гибели лесов (в ФРГ — до 2 млн га), коррозии и разрушении различных сооружений, архитектурных памятников, влиянии на здоровье людей (в основном при потреблении питьевой воды, обогащенной в результате «кислотного осаднения» различными химическими веществами и тяжелыми металлами). В отдельных странах ситуация, связанная с проблемой кислотных дождей, оценивается как кризисная, поскольку гибель лесов под их воздействием приобретает необратимый характер.

Проведенные исследования содержания загрязняющих воздух веществ в условиях тумана показали, что в нем в значительном количестве содержатся сульфаты, нитраты, окислы азота, свинец, медь и альдегиды. Обычные значения pH тумана составили 2,5-3,0, т.е. туман оказался в 100 раз более закислен, чем кислые дожди. Этим объясняется более вредное (по сравнению с кислыми дождями) воздействие кислотных туманов на людей, растительность и материалы.

Опасность таких ситуаций связана также с тем, что мелкодисперсные частицы, образующие туман, остаются во взвешенном состоянии в атмосфере до нескольких часов. Показано, что кислотный туман образуется вблизи поверхности, где концентрации сернистого газа и окислов азота от ТЭЦ и автотранспорта значительно выше, чем на больших высотах. Так, при pH=3,6 в облаке на высоте 600 м pH тумана в приземном слое был 2,8. Кислые осадки в виде тумана, росы и т.п. вызывают изменения состояния растений в зависимости от концентрации в них водорода, серы и азота. Видимые поражения тканей, в зависимости от вида растений, развиваются при pH 2,0-3,6, а нарушения роста без признаков поражения — при pH 3,5-4,0. Кислые дожди вызывают увеличение кислотности воды и рост содержания в ней ионов тяжелых металлов. Установлена взаимосвязь между кислотными дождями и повышением содержания ртути в рыбе, накоплением кадмия в зерновых культурах, употребляемых в пищу человека и на корм скоту.

Проведено исследование последствий, вызываемых кислотными осадками. В странах ЕЭС вследствие кислотных осадков погибла биота в 4 тыс. озер. По данным Европейского парламента, экономический ущерб от кислотных осадков в странах ЕЭС составляет около 40 млрд фунтов стерлингов в год. Погибающие леса в Германии занимают 400 тыс. га, и их площадь растет. В Боварии поражено до 80% хвойных деревьев, 50% буковых. Недостаток современных знаний по данной проблеме не позволяет в полной мере оценить опасность хронического воздействия кислотных атмосферных выпадений для флоры, фауны и состояния здоровья населения, особенно в плане отдаленных последствий.

Для Сибири новой и недостаточно ясной проблемой следует считать химизацию сельского хозяйства, особенно загрязнение окружающей среды и продуктов питания пестицидами. В связи с этим были проведены специальные исследования, в которых установлено присутствие в продуктах животного происхождения хлорорганических препаратов, а в отдельных случаях и фосфорорганических. Только в 3,2% не обнаружены остаточные количества пестицидов, высокая степень обнаружения препарата в молоке, в яйцах обнаруживался гексахлорциклопексан и ДДТ. В

87% случаев ГХЦГ и ДДТ обнаруживались в овощных культурах. Оценка реальной опасности пестицидов, исходя из их токсичности, персистентности и фактической дозы определяет районы интенсивного ведения сельского хозяйства как зоны повышенной опасности для здоровья населения [5].

С проблемой хлорорганических пестицидов смыкается проблема диоксинов, дибензофуранов и других хлорированных производных. В этом плане проведено совместное международное исследование группой ученых из России, США, Финляндии и Германии под руководством генерального директора проекта ВОЗ «Диоксины» проф. Шектора (США). Цель исследования заключалась в обнаружении существования хлорированного диоксина, дибензофурана, РСВ и других хлорированных соединений в тканях человека, пище, объектах дикой природы и окружающей среде. На территории Сибири были определены уровни, сопоставимые с содержанием диоксинов в индустриально развитых регионах Западной Европы, обнаружены диоксины в молоке кормящих женщин. Учитывая сложившуюся в Сибири обстановку и высокую стоимость определения полихлорированных органических соединений, целесообразно создать региональный специализированный центр коллективного пользования для определения диоксинов и других полихлорированных органических соединений.

Для реальной оптимизации эколого-гигиенического состояния окружающей среды необходимо, с нашей точки зрения, принять ряд специализированных транснациональных программ по важнейшим проблемам. Одна из самых важных — это переход на неэтилированный бензин, совершенствование двигателей внутреннего сгорания на основе гигиенических требований и внедрение систем улавливания и очистки выхлопных газов. Ведь известно, что в общем объеме загрязнения воздушного бассейна городов до 50% занимает автомобильный транспорт. В выхлопных газах автомобиля определяется до 200 химических веществ, и многие из них — канцерогены. Добавки к бензину тетраэтиловой жидкости оправданы на данном этапе развития техники из эксплуатационных соображений, но в то же время совершенно не соответствуют эколого-гигиеническим требованиям. Поэтому с целью оздоровления окружающей среды и снижения загрязнения свинцом переход на неэтилированный бензин — это требование сегодняшнего дня.

Очень остро стоит вопрос о циркуляции ртути в среде обитания человека. Ртуть — это не только сильнейший протоплазматический и тиоловый яд, но даже в малых концентрациях или дозах ртуть может вызывать отдаленные специфические эффекты. Вместе с тем перечень технологий или технологических операций, бытовых и промышленных приборов с использованием ртути очень широк. Следует иметь в виду, что самые разнообразные соединения ртути, различные по биологической активности, попадая в окружающую среду, в конечном счете превращаются в самую токсичную форму — метилртуть. Передовые страны мира уже предпринимают энергичные усилия по недопущению использования ртути в промышленности и исключению контакта человека с этим химическим веществом.

Безусловно, несмотря на большую важность таких частных программ, в основе эколого-гигиенической оценки окружающей среды должен лежать комплексный подход [6].

Сложившаяся в Сибири неблагоприятная экологическая ситуация требует поиска наиболее

оптимального выхода. Целый ряд программ ставит своей задачей уже не только изучение, но, главное, разработку и внедрение мероприятий по оздоровлению экологической обстановки и улучшению показателей здоровья человека («Здоровье населения Сибири», «Экологическое районирование Сибири», Федеральные программы по г.Братску, г.Балей Читинской области и др.).

Крайне необходимо совершенствование нормативно-правовой базы. Имеющиеся в настоящее время законы «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и «Об охране окружающей природной среды» не имеют механизма реализации и нуждаются в дальнейшем развитии. Целесообразно изменить статус и ужесточить правовое значение разрабатываемых и утверждаемых ПДК. Следует рассмотреть вопрос о внедрении региональных ПДК [7].

Безусловно, кардинальным вопросом является переход на более совершенные технологии, замкнутые циклы, новое оборудование, современную очистку промышленных выбросов. Следует очень строго и бескомпромиссно оценивать ввозимые из-за рубежа технологии и оборудование, поскольку зачастую они бывают хуже, чем отечественные. Акцент должен быть сделан на собственные разработки, выполненные с учетом мировых достижений в этой области. По нашему мнению, не следует пренебрегать и методами медико-биологического воздействия на население с целью повышения сопротивляемости организма, снижения заболеваемости, улучшения показателей работоспособности. Добавляя «годы к жизни и жизнь к годам», можно добиться большого социального эффекта.

Таким образом, внедрение комплекса мероприятий способно в определенной степени сгладить

возникшую остроту проблемы «Экология и здоровье».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Е.И., Прусаков В.Т., Душутин К.К. Охрана атмосферы и нефтехимия. — Л.: Гидрометеиздат, 1985, — 231 с.
2. Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П., Литвинцев А.Н., Стом Д.И. Медицинская экология. — Иркутск: изд-во Иркутского университета, 1989, — 209 с.
3. Барашников И.И., Лойт А.О., Савченков М.Ф. Экологическая токсикология. — Иркутск: изд-во Иркутского университета, 1991, — 281 с.
4. Израэль Ю.А., Анохин Ю.А. (ред.). Мониторинг состояния озера Байкал. — Л.: Гидрометеиздат, 1991, — 261 с.
5. Международная конференция по экологии Сибири. /Материалы докладов. — Иркутск, 1993, ч.1, 2, — 230 с.
6. Всероссийская конференция по экономическому развитию Сибири (секция «Экология и здоровье»). — Новосибирск, 1993, — 286 с.
7. Экологическая патология: вопросы биохимии, фармакологии, клиники. /Тезисы докладов Всероссийской научной конференции. — Чита, 1995, — 302 с.

## Summary

The paper deals with analysis of the ecological situation on the territory of Siberia. The data of air, soil and water reservoirs pollution and its effects on the morbidity of the population are given. The influence of nuclear tests on the environment and the problems of the Baikal-lake are shown. The necessity of complex ecologo-hygienic programs of environmental improvement is proved.



# Вопросы практического здравоохранения и случаи из практики

© ИВАНОВ А.Г., ОПАЛЕВА-СТЕГАНЦЕВА В.А., 1995  
УДК 616.127.005.8-036.86

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ПРОГРАММ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В г.КРАСНОЯРСКЕ

(предварительное сообщение)

*Иванов А.Г., Опалева-Стеганцева В.А.*

(Красноярский медицинский институт,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней —  
зав.каф. докт. мед. наук. проф. В.А.Опалева-Стеганцева)

**Резюме.** Изучалась социальная эффективность реабилитации у 75 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Установлено, что последовательная реабилитация больных (стационар — кардиологический санаторий — отделение восстановительного лечения поликлиники) — наиболее эффективна: больничный лист сокращается на 26-60 дней. У мужчин и женщин с трансмуральным или крупноочаговым нетрансмуральным ИМ сохраняются такие же тенденции в изменении продолжительности больничного листа, как и в общей популяции больных. Установлено также, что прохождение реабилитации после выписки из стационара только в отделении восстановительного лечения (ОВЛ) поликлиники оказывает большее влияние на укорочение сроков первичного больничного листа, чем реабилитация после стационара только в кардиологическом санатории.

Реабилитация больных, перенесших ИМ, является актуальной и сложной проблемой здравоохранения. До сих пор большой процент лиц, перенесших это заболевание, теряет трудоспособность. Многие из тех, кто перенес ИМ, в течение ближайших нескольких лет переносят новый инфаркт, нередко заканчивающийся летально [1,2,3,4].

В последние годы в стране принята разработанная ВКНЦ АМН РФ комплексная трехэтапная программа реабилитации больных, перенесших ИМ. Она включает пребывание больного в стационаре, затем сразу же — в загородном кардиологическом санатории, где проходит долечивание, и далее — в поликлинике по месту жительства под наблюдением кардиолога.

Проведенные ВКНЦ исследования показали высокую эффективность этой программы по сравнению с двухэтапной (стационар — поликлиника) [2,4]. Однако не везде имеется реальная возможность осуществлять трехэтапную реабилитацию больных, перенесших ИМ. Немалое количество больных по-прежнему реабилитируются по двухэтапной программе. В последнее время в поли-

клиниках стали создаваться ОВЛ, где проводится реабилитация больных, перенесших ИМ.

Целью нашего исследования было изучить социальную эффективность различных программ реабилитации больных, перенесших ИМ: этапную, 2-этапную, причем, как при наличии ОВЛ, так и без него.

### Методы и материал

Сбор материала осуществлялся в четырех поликлиниках г.Красноярска. Анализировались амбулаторные карты больных. Группы формировались по случайному принципу. В анализ не включались больные, которым при первичной ВТЭК была установлена 2 группа инвалидности (т.к. это, как правило, были больные с тяжелым течением заболевания, и реабилитационные мероприятия у них были малоэффективными независимо от их объема).

Анализовалась группа больных с первичным ИМ, состоявшая из 75 человек трудоспособного возраста. Среди них мужчин было 54, женщин — 21 человек. Все они к моменту выписки из стационара не имели противопоказаний для направления на долечивание в загородный кардиологический санаторий. Были выделены следующие группы больных: 1 — лица, не прошедшие реабилитацию ни в загородном кардиологическом санатории, ни в ОВЛ поликлиники; 2 — не реабилитировавшиеся в санатории, но прошедшие через ОВЛ поликлиники; 3 — прошедшие реабилитацию в санатории, но не прошедшие через ОВЛ; 4 — прошедшие через отделение реабилитации санатория и через ОВЛ поликлиники.

Загородный кардиологический санаторий «Енисей», где осуществляется реабилитация больных ИМ, функционирует в Красноярске с 1987 г. С 1986 г. в некоторых поликлиниках начали функционировать отделения восстановительного лечения. Здесь больные получали медикаментозное лечение, ЛФК и физиопроцедуры. Критериями адекватности нагрузок являлись клинические проявления и данные велоэргометрии.

Изучалась продолжительность первичного больничного листа в зависимости от программы реабилитации, а также от распространенности ИМ

и от пола больных.

При обработке материала пользовались методом исключения высказывающих данных.

### Результаты и обсуждения

В результате анализа полученных данных установлено, что проведение целенаправленной последовательной реабилитации больных после выписки из стационара (4-я группа) сокращает продолжительность первичного больничного листа у больных с трансмуральным (ТМ) и крупноочаговым (КО) нетрансмуральным ИМ в среднем на 38 дней минимально и на 60 дней максимально. У больных с мелкоочаговым (МО) нетрансмуральным ИМ также отмечается соответствующее уменьшение продолжительности пребывания на больничном листе (БЛ) на 10 и 26 дней. При этом проведение больными редуцированной программы реабилитации (либо только ОВЛ, либо только санаторий) хотя и оказывает положительное влияние, но оно менее выражено (сокращение продолжительности больничного листа происходит соответственно на 38-42 дня и на 10 дней). Наибольший же положительный эффект отмечается в том случае, когда реабилитация проводится по полной программе, последовательно с сохранением преемственности.

Анализ результатов реабилитации у мужчин и женщин при прочих равных условиях показал следующее. Среди лиц с крупноочаговым и трансмуральным инфарктом миокарда, не прошедших реабилитацию в санатории или в ОВЛ поликлиники, продолжительность первичного больничного листа у женщин больше, чем у мужчин. Проведение специализированной реабилитации (2, 3, 4-я группы больных) более выражено сокращает продолжительность больничного листа у мужчин и женщин с крупноочаговым инфарктом миокарда. Следует отметить, что степень положительного влияния полноценной последовательной реабилитации у женщин больше, чем у мужчин (больничный лист у женщин сократился на 59 дней, у мужчин — на 48 дней).

В ряде случаев у больных с мелкоочаговым инфарктом миокарда из-за малочисленности группы не удалось провести сравнительного анализа. Однако установлено, что продолжительность первичного больничного листа у мужчин с мелкоочаговым инфарктом миокарда больше, чем у женщин.

Проведенные реабилитационные мероприятия практически не влияли на продолжительность больничного листа у женщин с мелкоочаговым

инфарктом миокарда (очевидно, потому, что она и так была небольшой — около 82 дней). У мужчин же с мелкоочаговым инфарктом миокарда эти мероприятия привели к уменьшению длительности первичного больничного листа.

Оценивая влияние различных этапов реабилитации на продолжительность первичного БЛ у больных, перенесших ИМ, мы обратили внимание на следующую деталь. Прохождение реабилитации только в ОВЛ через некоторое время после выписки из стационара способствует более выраженному укорочению первичного БЛ по сравнению с прохождением реабилитации только в загородном кардиологическом санатории (т.е. без последующей реабилитации в ОВЛ поликлиники). Очевидно, в подобной ситуации перерыв в целенаправленных реабилитационных воздействиях приводит к удлинению сроков первичного больничного листа даже без объективных на то причин. Это наблюдение требует дальнейшего подтверждения и объяснения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по комплексной поэтапной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, в условиях стационара, санатория и поликлиники. — М., 1977.
2. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. — М., 1988.
3. Современные достижения в реабилитации больных инфарктом миокарда /Под ред. И.К.Шхвацабая (СССР) и Г.Андерса (ГДР) — М., 1983.
4. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. — М., 1978.

### Summary

Social rehabilitation efficiency has been studied in 75 patients after myocardial infarction (IM). It was proved that consecutive rehabilitation of patients (hospital — cardiological health-center — cardiac rehabilitation department of polyclinic) is the most effective program (sick-leaves are 26-60 days shorter). Men and women with transmural myocardial infarction and macrofocal non-transmural myocardial infarction demonstrated the same changes in duration of their sick-leaves as in general group.

It has been proved that those patients get sick-leaves for shorter periods who have undergone post-hospital rehabilitation only in the rehabilitation treatment department of the polyclinic, than those, who have undergone rehabilitation treatment only in cardiological health centre.

© ЛАЛЕТИН В.Г., СИНЕВА И.В., 1995  
УДК 616.346:611.664-081

## ЭНДОМЕТРИОЗ СЛЕПОЙ КИШКИ

*Лалетин В.Г., Синева И.В.*

(Иркутский государственный медицинский университет,  
курс онкологии — зав. докт. мед. наук В.Г.Лалетин)

Эндометриоз характеризуется разрастанием ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки [1, 2]. Это гормонозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза.

Интерес к эндометриозу возрос ввиду высокой

его частоты, а также ввиду необходимости дифференциальной диагностики этого заболевания с онкологическими процессами, симптомы которых имеют некоторое сходство.

Основным клиническим проявлением эндометриоза является нарушение функции половых органов, проявляющееся обычно болезненными и обильными месячными. Кишечник может вовле-



каться в процесс вторично, при этом поражение слепой кишки встречается редко. Приводим наше наблюдение.

Больная Х., 48 лет, поступила в облонкологический диспансер 8.04.1994 г. с жалобами на ноющие боли внизу живота, резко усиливающиеся во время месячных, которые носят обильный характер. Больной считает себя в течение 8 лет, все эти годы состоит на учете по поводу аденомиоза. Менструации с 15 лет, установились сразу, обильные, по 5-6 дней. Беременность 1, роды 1. Перенесенные гинекологические заболевания: эрозия шейки матки в 1977 году, послеродовый эндометрит. В анамнезе, кроме того, отмечены хронический гастрит, хронический колит, почечно-каменная болезнь, геморрой.

Состояние ухудшилось в октябре 1993 г., когда между менструациями отмечались обильные кровянистые выделения. При анализах крови установлена вторичная анемия. Госпитализирована в гинекологическое отделение, где 25.11 проведено диагностическое выскабливание полости матки. После патологогистологического исследования установлен диагноз: железистый полип эндометрия и цервикального канала. Больная направлена в онкодиспансер, но в связи с семейными обстоятельствами обратилась туда спустя несколько месяцев.

Общее состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Молочные железы без патологических образований. Тоны сердца ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, слабо болезненный в нижних отделах. Печень, селезенка не увеличены. При вагинальном исследовании: влагалище свободное, шейка чистая, гипертрофирована. Тело матки несколько увеличено. Придатки увеличены незначительно, болезненные.

В общем анализе крови от 9.04. определяется умеренно выраженная анемия, значительно выраженные анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия. Биохимические анализы крови и анализы мочи не имели существенных отклонений от нормы.

При флюорографии грудной клетки легкие, сердце, аорта без патологических особенностей.

26.04. больной проведена ирригоскопия, при которой органической патологии в толстой кишке не было найдено. При ректороманоскопии отмечены признаки проктосигмоидита.

Во время ультразвукового исследования брюшной полости заподозрено наличие либо миоматозного узла, либо узловой формы эндометриоза.

В результате клинического обследования установлен диагноз: аденомиоз, миома матки (?), узловая форма эндометриоза (?), железистые полипы эндометрия и цервикального канала, геморрагическая метростазия, вторичная анемия. Предложена операция с целью уточнения диагноза.

27.04. операция: экстирпация матки с придатками, резекция илеоцекального угла.

Дан эндотрахеальный наркоз. После обработки операционного поля йодонатом произведена нижесредняя лапаротомия. При ревизии отмечается выраженный спаечный процесс малого таза. Матка увеличена до 7 недель, она находится в едином плотном конгломерате с воспалительно измененными придатками. В куполе слепой кишки определяется плотная опухоль 4x4 см, стенозирующая просвет кишки. Метастазов в органах брюшной полости не определяется. По принятой методике произведена экстирпация матки с придатками, составляющими единый конгломерат.

Отмечается анатомический вариант строения илеоцекального угла с длинной брыжейкой, что наряду с местным характером опухолевого процесса в слепой кишке послужило основанием для выбора объема операции, заключающегося в резекции илеоцекального угла. Илеоцекальный угол резецирован вместе с 8 см слепой кишки и 8 см подвздошной кишки, включая их брыжейку в пределах здоровых тканей. Культы кишок ушиты непрерывным кетгутовым швом и двумя кетсетными швами. Трехрядным швом наложен анастомоз бок в бок между подвздошной и восходящим отделом толстой кишки. Брюшная стенка послойно зашита наглухо. Асептическая повязка.

Результат патологогистологического исследования № 15018-15058 от 11.05. Тело матки с шейкой 11x7x4 см обычного вида, эндометрий в состоянии пролиферации, очаговая гиперплазия. Шейка матки обычного строения. Яичники размером 3,7x2x4 см, в них — белые тела, очаговая пролиферация, фолликулярные кисты.

Резецированный илеоцекальный угол кишечника имеет длину 16 см. В толще брыжейки слепой кишки и частично тонкой кишки определяется узловатое образование 4x4 см, серо-красного цвета, оно стенозирует просвет кишки. При исследовании опухоль представляет собой эндометриоз. Очаги эндометриоза отмечаются также в брыжейке и в толще мышечного и серозного слоев кишки. Слизистая кишечника атрофичная.

Послеоперационный период протекал без осложнений. 20.05. в удовлетворительном состоянии выписана.

Повторно осмотрена 20.12.94 г. Состояние удовлетворительное. Данных за рецидив заболевания не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Баскаков В.П., Колесов А.Е. Онкологические аспекты эндометриоза. /Акушерство и гинекология, 1979, № 10, С.47-49.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. — Л.: Медицина, 1990, — 240 с.

# Страницы истории науки и здравоохранения

## ПАМЯТИ Х.Г.ХОДОСА

29 апреля 1995 г. на 99 году жизни после тяжелой болезни скончался ветеран высшей медицинской школы, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, первый Почетный Гражданин города Иркутска Хаим-Бер Гершонович Ходос.

Хаим-Бер Гершонович родился 24 января 1897 г. в Белоруссии, в местечке Куренцы Минской области. В 1924 г. в числе первых выпускников окончил медицинский факультет Иркутского университета, в который перевелся в 1923 г. из Томского университета.

Вся трудовая жизнь Х.Г.Ходоса, начиная с 1924 г. по 1987 г., была связана с Иркутским медицинским институтом, где он прошел все ступени роста — от ординатора клиники нервных болезней до заведующего клиникой и кафедрой (в течение 42 лет), профессора, заслуженного деятеля науки, почетного члена отечественных научных обществ невропатологов. Х.Г.Ходоса 10 раз избирали депутатом городского и областного Совета народных депутатов в течение 14 лет, в том числе в очень тяжелые годы для нашей страны (1937-1951 гг.). Он был лучшим деканом наиболее крупного факультета ИГМИ.

Х.Г.Ходос — человек неукротимого ума, энциклопедических знаний, мудрый врач-клиницист, большой ученый и педагог. Он — Учитель многих поколений учителей, автор свыше 160 научных работ, в том числе 12 монографий, лучших в стране учебника для студентов и соответствующего руководства для врачей. Имя его известно далеко за пределами нашей страны. Он — ученый мирового масштаба.

Под руководством Х.Г.Ходоса выполнено 4 докторских и 28 кандидатских диссертаций. По его примерным подсчетам, он причастен к лечению около 150 тысяч больных.

В нем привлекательно было все — глубокое знание своей профессии, истории, литературы, многих наук и специальностей, философии, политики, иностранных языков, отечественной и мировой культуры в самом широком понимании этого слова; высокая интеллигентность и большая внутренняя культура; манера тактичного и высокоуважительного отношения к людям; смелость в суждениях и принципиальность; неподдельная учтивость; верность своему слову и безупречная обязательность; непререкаемая стройность аргументации, логичность и убедительность выступлений по самому широкому кругу вопросов; завидное владение литературным и разговорным языком; исключительная самодисциплина; большая работоспособность и высокая ее эффективность; истинное человеколюбие и многое другое, чем щедро одарила его природа и что он неустанно и це-

леустремленно приобретал всю свою долгую трудовую жизнь.

Трудно, да и вряд ли возможно, достоверно оценить сделанное Х.Г.Ходосом в науке, педагогике, врачебной практике, но зато с полной уверенностью можно утверждать, что он совершил большой жизненный подвиг, в возрасте значительно большем 90 лет продолжая отдавать обществу, больным, студентам, своим ученикам и товарищам по работе удивительные качества своей души и таланта.

«Изжить себя», — так сформулировал Х.Г.Ходос свое понятие о счастье, то есть отдать всего себя, жизненную энергию, здоровье, накопленные знания, духовные и нравственные ценности людям. И в течение всей своей педагогической, врачебной, научной и общественной деятельности он исключительно добросовестно воплощал в жизнь свое понятие о Счастье.

Х.Г.Ходос — Врач, Ученый, Педагог, Гражданин с большой буквы. Он — Честь и Гордость не только Иркутского медицинского института, отечественной науки и здравоохранения, но и всего нашего города, области, Сибири, России. Х.Г.Ходос — истинный российский интеллигент, один из самых достойных наших современников.

99 лет жизни. Много это или мало? Много и вместе с тем мало. Смотря как жить и какими мерками измерять прожитое. Как показывает сама жизнь, лучшими, наиболее подходящими для человека являются те измерения, которые учитывают не только длину пройденного пути, но и то, что он сделал, идя по нему, чем обогатил, облегчил его для других, сколько и что при этом создал своими руками, умом, сердцем и чувствами для тех, кому еще предстоит идти по тернистым дорогам жизни.

Для Хаим-Бер Гершоновича Ходоса приемлемы самые строгие оценки во всем — как он шел по жизни, чем насыщал ее и во имя чего. Об этом говорят не только оригинальные диссертации и многочисленные научные труды, высокие результаты врачебной, педагогической и общественной деятельности, но и наиболее достоверные из всех источников самой ценной в этом отношении информации — люди, сокурсники Хаим-Бер Гершоновича, коллеги по работе, ученики, пациенты, современники.

Феномен Ходоса состоит в том, что он был не просто редкой индивидуальностью, талантливой личностью, большим ученым, врачом, педагогом и общественным деятелем, но одновременно — это его учебники, руководства, монографии, научные идеи, многочисленные ученики и их непрерывная созидательная деятельность.



То есть имя Ходоса стало понятием не чисто личностным, целиком принадлежащим только ему, а оно уже давно перешагнуло именные рамки и превратилось в более широкое и реально существующее социальное явление.

Х.Г.Ходос награжден двумя орденами «Трудового Красного Знамени», орденом «Знак Почета», орденом Красного Знамени МНР, орденом МНР Полярная Звезда, знаками «Отличник высшей школы СССР», «Отличник здравоохранения МНР», многими медалями СССР и МНР, многочисленными Почетными грамо-

тами, благодарностями и др.

Добрая Память о дорогом Хаим-Бер Гершоновиче Ходосе — большом Ученом, Враче, Педагоге, истинном гуманисте, первом Почетном Гражданине города Иркутска, всю свою долгую и высокополезную жизнь отдавшему честному служению людям, навсегда сохранится в наших сердцах.

*Ректорат Иркутского государственного  
медицинского университета,  
администрация факультетских клиник,  
коллеги, студенты ИГМИ..*

---

---

# Защищенные диссертации — изобретательство

---

© УДК 615.31:547.857:616.831-005.4.076.9

## **Суфианова Г.З. Повышение устойчивости головного мозга к острой ишемии агонистами аденозиновых рецепторов / Дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1995, 209 с.**

Диссертация выполнена в Иркутском медицинском институте под руководством проф. Л.А.Усова и проф. В.И.Кулинского и посвящена актуальной проблеме современной фармакологии и медицины — профилактике и лечению острой ишемии головного мозга.

Целью исследования явилось изучение при острой глобальной ишемии головного мозга церебропротекторного эффекта агонистов А-рецепторов и его механизма; выявление и оценка возможностей их профилактического использования.

В работе впервые установлено защитное действие аденозина, АМФ и других производных аденозина на двух моделях глобальной ишемии головного мозга; продемонстрировано увеличение толерантности к ишемии на различных уровнях (головной мозг, целостный организм). Изучен

механизм эффекта. Установлен широкий характер защитного эффекта аденозина и определены видовые, половые и возрастные особенности; впервые охарактеризовано действие на мозговое кровообращение церебропротекторных доз А-агонистов.

Полученные результаты расширяют представление о рецепторных механизмах устойчивости головного мозга к ишемии и способствуют поиску и выявлению на этой основе оптимальных церебропротекторов при ишемических расстройствах мозгового кровообращения.

Рисунков 31, таблиц 31, библиография 358 названий.

Защита состоялась в Институте фармакологии ТНЦ СО РАМН.

---

## **Малов И.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечебной тактики при остром, затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза / Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1994, 320 с.**

Диссертация выполнена на кафедре инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского института. Защищена 15.10.94 г. в Специализированном Совете Центрального НИИ эпидемиологии ГК СЭН по специальности «Инфекционные болезни».

Цель исследования: выяснить патогенетическое значение и механизмы развития иммунопатологических процессов при псевдотуберкулезе и на основании этого усовершенствовать лечение и иммунореабилитацию больных с различным течением заболевания.

Обследовано 320 больных псевдотуберкулезом, 115 больных с другими инфекционными заболеваниями и 184 практически здоровых человека. Проведен анализ клинической картины у 228 больных с острым циклическим, 52 — с рецидивирующим и 40 — с затяжным течением заболевания. В результате исследований установлено, что развитие инфекционного процесса при псевдотуберкулезе сопровождается индукцией аллергических, аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, выраженность и патогенетическая значимость которых различна у больных с острым,

затяжным и рецидивирующим течением. Предложена новая патогенетическая трактовка затяжного течения псевдотуберкулеза с позиций триггерной функции иерсиний в развитии иммунопатологических реакций. Впервые у псевдотуберкулезного микроба обнаружен иммунодоминантный белок с молекулярной массой 26 КД, что имеет приоритетное значение в плане совершенствования серологической диагностики псевдотуберкулеза. Установлено значение наследственных факторов в детерминации клинических проявлений болезни с точки зрения полиморфизма системы НИА. Показана целесообразность диспансерного наблюдения за переболевшими. Разработаны дифференцированные подходы к лечению гладкого и осложненного течения псевдотуберкулеза. Установлена эффективность специфических иммуноглобулиновых препаратов у больных с затяжным течением и суставным синдромом.

Результаты исследований обобщены в 34 работах в отечественной и зарубежной печати, 2 методических пособиях, 2 авторских свидетельствах на изобретения.



---

---

# Аннотации монографических изданий

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995  
УДК 616.-053.3/7-072.7.

*Благодатский М.Д., Александров Ю.А., Ларионов С.Н.,  
Носков А.П., Валиулин М.А., Суфианов А.А.*

*Ультразвуковая диагностика заболеваний нервной системы  
/Практическое руководство для врачей — Иркутск, 1995, 40 с.*

Практическое руководство для врачей по ультразвуковой диагностике заболеваний нервной системы подготовлено к изданию коллективом курса нейрохирургии Иркутского медицинского института.

Издание основано на клиническом материале, охватывающем более 3500 исследований по 6 разделам патологии головного и спинного мозга. Оно состоит из двух частей: текстовой и иллюстративной.

В руководстве представлены методики ультразвуковой диагностики через большой и малый роднички, через дефект костей черепа и дужек позвонков, интраоперационно на головном и спинном мозге и в послеоперационном периоде. Приводятся экзогенные признаки сосудистых расстройств, воспалительных заболеваний, травматических повреждений и опухолей головного моз-

га. Описана ультразвуковая диагностика врожденных аномалий развития головного и спинного мозга: Денди-Уокера, Арнольда-Киари, сильвиева водопровода, арахноидальных кист, голопроэнцефалии, черепно-мозговых и спинно-мозговых грыж.

Иллюстративная часть издания представлена атласом из 69 оригинальных, качественных эхограмм с детальными схемами к ним по всем разделам обсуждаемой патологии.

Издание не имеет аналогов в отечественной литературе и содержит новые данные по ультразвуковой диагностике аномалий заднего мозга, сильвиева водопровода, кист спинного мозга и вентрикулярных геморрагий. Оно окажется весьма полезным руководством в практической работе врача по ультразвуковой диагностике, нейрохирурга, невропатолога и педиатра.

---

© ISBN 5-85619-073-4

*Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. —  
С.-Петербург, 1995, 336 с.*

В монографии с позиции системного анализа рассмотрены механизмы формирования обструкции бронхов и показано значение их для понимания патогенеза патологии бронхов и легких, особенно с бронхообструктивным синдромом. Определены подходы к эффективной разработке методов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания на основе сугубо индивидуальных комбинаций механизмов, формирующих обструкцию

бронхов на субклеточном, клеточном, органном и организменном уровнях.

Книга предназначена для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, физиологов и патофизиологов.

Ее можно заказать по адресу: 197061,  
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 10.  
Телефон: (812) 234-06-12.  
Факс: (812) 234-31-69.

---

*Физиология дыхания /Отв. ред. И.С.Бреслав и Г.Г.Исаев. —  
С.-Петербург: Наука, 1994, 680 с.  
(Основы современной физиологии)*

Почти два десятилетия назад в серии «Руководство по физиологии» вышел в свет том «Физиология дыхания». Редактировал том заслуженный деятель науки РСФСР Л.Л.Шик — известный специалист в области не только физиологии, но и патологии дыхания. Это в немалой степени определило характер издания: оно стало настольной книгой как для теоретиков, так и для врачей-клиницистов.

Вместе с тем тогда еще не удалось достаточно полно изложить важнейшие разделы физиологии дыхания. Кроме того, с тех пор получены новые

существенные факты, подверглись пересмотру многие теоретические представления.

Так, открыты механизмы, контролирующие продукцию сурфактантов и тем самым газообменную функцию легких. Детально изучены многообразные системы, регулирующие бронхиальный тонус. Окончательно опровергнуто представление о существовании прямой химической чувствительности дыхательного центра и установлена решающая роль, которую играет в его активации бульбарные хемочувствительные структуры. Уточнены локализация и значение различных групп

дыхательных нейронов мозгового ствола. Сформулированы новые гипотезы о происхождении дыхательной ритмики.

Все это необходимо было учесть при создании книги, содержание которой отвечало бы теперешнему названию серии «Основы современной физиологии».

«Скелет» тома составили традиционные разделы физиологии дыхания: транспорт газов, вентиляция, газообмен и перфузия в легких, биомеханика и функции дыхательных мышц, регуляция дыхания (в том числе при мышечной деятельности) и ее механизмы.

Были введены новые главы. Прежде всего авторы сочли необходимым познакомить физиологов с современными представлениями о клеточном дыхании — процессе, который принято относить к биохимии, биофизике, молекулярной биологии. Не менее полезными для читателя должны стать сведения о морфологии органов дыхания. В самостоятельную главу была введена сурфактантная система легких: ее функциональная значимость оказалась гораздо большей, нежели это представлялось ранее. Добавилось изложение сведений о метаболической функции легких.

Авторский коллектив тома постоянно имел в виду, что рассмотрение теоретических сведений призвано помогать физиологическому обоснованию решения проблем, связанных с заботой о здоровье человека. Поэтому были приняты во внимание актуальные запросы клиники.

Известно, сколь широкое распространение в настоящее время получили заболевания дыхательной системы: пневмония, бронхит, эмфизема легких, бронхиальная астма. Этим обстоятельством мотивировано включение в книгу крупных разделов, посвященных регуляции бронхиальной проходимости, а также реакциям дыхания на увеличенное сопротивление. Поскольку врач все чаще встречается с такими нарушениями регуляции дыхания, как апноэ во время сна, гипо- и гипервентиляционный синдромы, специально освещены изменения дыхания в разные фазы сна, особенности дыхательного контроля у человека, феномен одышки. Описаны закономерности и механизмы волевого управления дыханием, ныне широко (но не всегда обоснованно) применяемого с целью немедикаментозной коррекции нарушений дыхания.

Наконец, нельзя было оставить в стороне актуальные проблемы, относящиеся к экологии человека, физиологии труда и спорта, непосредственно затрагивающие функцию дыхания. Речь идет о влияниях, которые оказывают на эту функцию экстремальные условия: пониженное парциальное давление кислорода, повышенная плотность дыхательных газов (в частности, при гипербарии), дыхание при повышенном сопротивлении, измененная гравитация (перегрузки, невесомость), высокая или низкая температуры вдыхаемого воздуха.



# Хроника, информация

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «ФАРМАКОЛОГИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ»

Филадельфия, 1994

Симпозиум был организован как официальный спонсором 12-го Международного конгресса фармакологов. Состоялось 24 пленарных доклада и 65 постеров из всех развитых стран мира. К сожалению, Россия была представлена только нами. С утра до вечера присутствовали 300 человек, что свидетельствует об огромном интересе к проблеме. Это неудивительно: из 7 последних Нобелевских премий по физиологии и медицине 3, а присуждены за открытия по регуляции. В рецепторологии достигнут огромный прогресс как в фундаментальных исследованиях, так и в их использовании для эффективной фармакотерапии. Последнее определило спонсорство ряда ведущих фармацевтических фирм США, особенно SmithKline Beecham Pharmaceuticals, на территории которой и был проведен симпозиум. К началу был издан сборник тезисов постеров (пленарные доклады будут изданы отдельной книгой), уже через 4 месяца была опубликована статья об итогах симпозиума в «Trends in Pharmacol.Sci».

Полное признание получила классификация адренорецепторов на  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\alpha_{2D}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ . Кроме традиционных методов сравнения селективных агонистов, изучения блокады селективными антагонистами и связывания меченых радиоактивных лигандов, широко применяли флюоресцентные лиганды, выделение и очистку рецепторов с определением их первичной структуры и топографии в мембране, селективные антитела к ним, молекулярные зонды, клонирование генов рецепторов с определением их структуры, сайт-направленный мутагенез. Уже этот список ме-

тодов показывает, что симпозиум точнее было бы назвать «Фармакология и молекулярная биология адренорецепторов».

Фундаментальные доклады на симпозиуме доминировали. Но обсуждались и важные медицинские вопросы, так как спектр лечебного применения агонистов и антагонистов адренорецепторов становится все шире. К наиболее известным примерам применения  $\beta$ -блокаторов и  $\alpha_2$ -агонистов в кардиологии и  $\beta_2$ -агонистов при бронхиальной астме добавились использование  $\alpha_1$ -блокаторов при аденоме простаты,  $\alpha_2$ -агонистов для анальгезии, при глаукоме и при зависимости от опиоидов,  $\alpha_2$ -блокаторов при ожирении, депрессии и болезни Рейно и т.д. Наши доклады были посвящены использованию агонистов и антагонистов адренорецепторов для защиты от экстремальных состояний (В.И.Кулинский) и рецепторным механизмам активации ферментов метаболита глутатиона (Л.С.Колесниченко).

Обсуждение докладов было очень активным и принципиальным. Как всегда в профессиональной и высокоинтеллектуальной аудитории, участники волновали не амбиции, а интересы дела. Стиль докладов и выступлений был далек от чинности и академизма — все много и охотно острили, что встречалось взрывами хохота; широко использовались свободные ассоциации и яркие сравнения. Словом, мы получили не только новейшую научную информацию, но и огромное удовольствие от самой обстановки на симпозиуме.

Л.С.Колесниченко,  
В.И.Кулинский

## I СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

Казань 11-13 октября 1994 г.

11-13 октября 1994 года в Казани состоялся I съезд нефрологов России. В работе съезда приняли участие более 250 нефрологов из различных клиник страны. Собранным приветствовали министр здравоохранения РФ Нечаев Э.Л., руководители здравоохранения и медицинской науки Татарстана. Главный нефролог МЗ РФ проф. Н.А.Мухин в своей вступительной речи обозначил наиболее «кризисные» направления развития нефрологии — поражение почек при сахарном диабете, регулярный гемодиализ. Им же была прочитана мемориальная лекция «Евгений Михайлович Тареев и современная нефрология» (к 100-летию со дня рождения Е.М.Тареева).

Пленарные заседания съезда были посвяще-

ны механизмам прогрессирования гломеруло-нефритов и проблемам гемодиализа.

М.Я.Ратнер с соавт. (Москва) сообщили о ведущем значении связи между ускоренным прогрессированием и клиническими типами (активные нефритические и нефротически-гипертонические) хронического гломеруло-нефрита (ХГН) по сравнению с морфологическими типами. Достоверная связь с тубулоинтерстициальным компонентом обнаруживается, в основном, при мезангиокапиллярном ХГН и фокальном сегментарном гломерулярном гиалинозе. В.В.Серов с соавт. (Москва) изучали морфогенез прогрессирования мезангиокапиллярного гломеруло-нефрита у 100 больных. Доказана возможность трансформации I типа в IV,

обнаружены клинико-морфологические параллели между отложением в гломерулах иммуноглобулинов и комплемента при одновременном снижении их содержания в крови больных с высокой клинической активностью ГН. Т.Н.Краснова с соавт. (Москва) подчеркнули роль мононуклеарных клеток и цитокинов в прогрессировании ГН. И.А.Ракитянская с соавт. (Санкт-Петербург) — значение ИЛ-1В и ИЛ-2 в развитии и прогрессировании мезангиопротролиферативного ГН. По данным Б.З.Сиротина (Хабаровск), у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, при обнаружении тубулярной дисфункции отмечаются значительные иммунологические нарушения.

II пленарное заседание было посвящено обсуждению неиммунных механизмов прогрессирования гломерулонефритов. И.М.Кутырина (Москва) указала на роль гиперфилтрации в прогрессировании нефропатии. В качестве клинического маркера гиперфилтрации рассматривали снижение или отсутствие почечного функционального резерва, т.е. неспособность почек увеличивать скорость клубочковой фильтрации в ответ на белковую нагрузку. Установлена зависимость почечного функционального резерва от системного артериального давления, креатинина крови и уровня сывороточного альбумина. Доклад Ю.И.Гринштейна (Красноярск) был посвящен гиперлипонпероксидации в механизме прогрессирования ГН и почечной недостаточности. В докладе В.В.Длин с соавт. (Москва) проанализирована роль солей тяжелых металлов в возникновении и прогрессировании патологии органов мочевой системы. В регионе, отягощенном по солям тяжелых металлов, патология мочевой системы в 7 раз превышает общепопуляционную. Постоянное поступление в организм ребенка Cd, Cr, As, Sb, обладающих мембранотоксическим действием, способствует возникновению нефропатии с превалирующим синдромом гематурии, постепенно происходит снижение функции тубулярного отдела нефрона и прогрессирование болезни вплоть до развития мочекаменной болезни.

На III пленарном заседании, посвященном проблемам гемодиализа, выделялись доклады специалистов клиники Санкт-Петербургского медицинского института. В докладе С.И.Рябова с соавт. проведен анализ работы отделений гемодиализа северо-запада и севера России за период с 1982 по 1992 гг. Функционирует 8,1 диализных мест на 1 млн населения и получает лечение 32,5 чел./млн, страдающих хронической почечной недостаточностью. Трудовая реабилитация достигнута у 42% больных. 5-летняя актуальная выживаемость составила

65±5%. Г.Д.Шостка с соавт. в докладе «Качество жизни больных на гемодиализе» подчеркнули важность применения бикарбонатного гемодиализа и глубокой очистки диализата. Осложнения встречались реже в группе с более низким содержанием алюминия, железа, меди, хрома, свинца и кадмия в диализате. Возможностями гемодиализации в лечении больных уремией посвящено сообщение В.И.Бурцева с соавт. (Москва). Определенный интерес вызвал доклад Ю.С.Милованова с соавт. (Москва) «Острая почечная недостаточность у больных хроническим гломерулонефритом». ОПН может быть вызвана не только обострением основного заболевания, но и ДВС-синдромом, криоглобулинемией, гиповолемией при нефротическом кризе, воздействием лекарств (фуросемид, антибиотики, индометацин и др.). Определены подходы к лечению.

На секционных заседаниях обсуждались следующие проблемы: возрастные аспекты нефрологии, поражение почек при системных заболеваниях, клинические аспекты трансплантации почки, почки и беременность.

Заседания съезда предварялись блестящими лекциями ведущих нефрологов страны:

Ю.В.Наточин — «Вклад молекулярной физиологии в клиническую нефрологию».

И.Е.Тареева — «Новое в лечении заболеваний почек».

Н.А.Томилина — «Клинические аспекты трансплантации почки».

М.Я.Ратнер — «Диета в лечении почечных болезней».

В.Н.Хирманов — «Натрий-уретические гормоны и их роль в нарушении мембранного транспорта натрия и патогенезе некоторых форм артериальных гипертензий».

В рамках съезда прошли симпозиумы по перитонеальному диализу (фирма «Baxter», лекция проф. университета Миссури-Коламбия Р.Ханна), по применению рекормона (фирма «Boehringer-Manheim»), по гемофилтрации (фирма «Hospal»).

На съезде были избраны руководящие органы ассоциации нефрологов России, решены некоторые организационные вопросы.

В заключительном слове проф. Н.А.Мухин поблагодарил всех участников съезда, его организаторов и спонсоров — фирмы «Akzo Nobel», «Baxter», «Boehringer-Manheim», «Hospal».

I съезд нефрологов России позволил подвести некоторые итоги, наметить направления будущих исследований, предоставил возможность научного общения отечественных и зарубежных нефрологов.

Асс. каф. госпитальной терапии,  
к.м.н. Г.М.Орлов



Редактор *Т.П.Сизых*  
Технический редактор *А.В.Пономарева*  
Корректор *Т.В.Германова*

---

Сдано в набор \_\_\_\_\_ . Подписано в печать \_\_\_\_\_ . ЛР № И-0162.  
Формат 60x84 $\frac{1}{8}$ . Печать офсетная. Бумага писчая. Усл.печ.л. 5,58. Уч.-изд.л. 6,3.  
Тираж 1000 экз. Заказ №

Редакция журнала «Сибирский медицинский журнал».  
664003, Иркутск, ул.Кр.Восстания, 1.

Отпечатано с готовых оригинал-макетов в типографии АО «Каскад».  
665718, г.Братск-18.

Оригинал-макет журнала  
«Сибирский медицинский журнал»  
подготовлен фирмой «Ю-Пи».  
Иркутск, ул.К.Маркса, 22, к.43.  
Тел. 34-59-97.



Оригинал-макет журнала  
«Сибирский медицинский журнал»  
подготовлен фирмой «Ю-Пи».  
Иркутск, ул.К.Маркса, 22, к.43. Тел. 34-59-97.