

А.В.МАЛЫХИН

**Вегетативные
пароксизмальные состояния
и терморегуляция организма**

**д.м.н. Малыхин Анатолий Витальевич –
главный научный сотрудник отдела
неотложной психиатрии и наркологии
Института неврологии, психиатрии и
наркологии АМН Украины**

Малыхин А.В. закончил Харьковский
медицинский институт с отличием в 1970г.

Работал нейрохирургом, заведующим
нейрохирургическим отделением больницы скорой
помощи и Института неврологии, психиатрии и
наркологии АМН Украины, г. Харьков

1998-2000гг – защитил кандидатскую
диссертацию на тему «Клинико-компьютерно-
томографическое исследование ликворно-
гипертензионного синдрома у больных с черепно-
мозговой травмой различной степени тяжести».

За время работы опубликовал свыше 60
научных работ, 3 патента.

2005г. – был избран действительный членом
Академии естественных наук России.

В декабре 2005г. Защитил докторскую
диссертацию на тему: «Исследование и
разработка неинвазивного метода определения
формулы крови, биохимических, метаболических и
геодинамических показателей гомеостаза».

Продолжает работать над совершенствованием
неинвазивных методов исследования.

Предисловие

Существование организма в условиях внешней среды определяется воздействием газового состава внешней среды и атмосферного давления на организм. Эти взаимодействия определяют гомео и гемостатические механизмы интеграции главных метаболических путей в паренхиматозных клетках внутренних органов, особенно печени, желудочно-кишечного тракта, лёгких и почек, в которых пересекаются процессы метаболизма, углеводов, липидов и аминокислот, ответственных за синтез белков. Все эти процессы возможны только в условиях определённого жидкого состояния крови, влияющего на гемодинамику резистентность сосудистой стенки и проницаемость сосудов. Любые изменения в системе реологии вызывают изменения в вегетативном обеспечении функций в системе кроветворения и клеточного состава крови, приводящие к образованию неорганических и органических соединений, находящихся под контролем иммунологических реакций. Органические соединения, образующие живую материю, состоят из органических соединений углерода и водорода, которые в большом количестве случаев соединены с кислородом и азотом. Ряд важных соединений содержит серу и фосфор. Эти же элементы представлены в живой природе и организме в виде целого ряда неорганических соединений, прежде всего воды, солей аммония, карбонатов, сульфатов, орто - и пирофосфатов. Вместе с тем функционирование живой материи требует участия целого ряда других элементов, как металлов, так и неметаллов. Эти катионы в биологических системах не являются взаимозаменяемыми и существуют специальные механизмы, поддерживающие необходимый баланс между ними, определяющий интеграцию главных метаболических путей.

Механизмы поддержания определённого ионного состава внутренней среды организма (гомеостаза и гемостаза) изучаются специалистами разных научных направлений и клиницистами различного профиля. Общим в этих исследованиях является поиск причины зависимости биофизических и биохимических изменений, определяющих многообразие и многоплановость функционирования системы гемостаза. При этом биофизика и биохимия являются в основном экспериментальными науками и опираются на арсенал методов, вытекающих из физических (массоперенос, ускорение, трение, теплота, работа, энергия) и химических (окисление органических веществ, учение о жидкофазном окислении органических веществ, автоколебательные реакции, поведение промежуточных веществ в химических превращениях и последовательности реакций) законов.

Медицинские науки - неврология, терапия, хирургия - являются клиническими дисциплинами, которые описывают различные состояния организма с синдромологических позиций, где важными являются понятия частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, изменения периферического состава крови, изменения реологических свойств крови и их влияния на деятельность внутренних органов с развитием пароксизмальных состояний. Несмотря на длительную историю изучения причин, приводящих к расстройствам гомеостаза и гемостаза механизмы, определяющие возникновение вегетососудистых пароксизмов в их взаимосвязи с биохимическими и биофизическими превращениями остаётся неясными.

В представленной монографии данные вопросы освещены с позиции взаимосвязи химических и физических феноменов, таких как тепло и работа, лежащих в основе понятий химической кинетики, где эквивалентом скорости механического воздействия газового состава атмосферы является изменение средней скорости доставки кислорода, которая регулирует эрго-трофотропную функцию вегетативной нервной системы, взаимосвязанной с изменениями температуры, объема, давления в кардио-респираторной системе, приводящих к изменению скорости и массопереноса в системе кровообращения, определяющих гомеостатические механизмы регуляции. Любые изменения этих составляющих определяют скорость превращения веществ в системах разветвленно-цепных реакций, преимущественно водорода, кислорода и азота, взаимосвязанных переходами энергии экзотермических и эндотермических реакций, взаимосвязанных с энтальпией и энтропией энергии.

Осмотическое давление, связанное с разницей концентрации веществ, растворенных в жидкостях, разделенных полупроницаемой мембраной, обусловлено главным образом электролитами и составляют величину порядка 7,7 – 7,9 атмосферы. При этом проницаемость стенок клеток сосудов и других мембран связана с их строением и определенными биохимическими процессами пассивного и активного переноса электролитов против градиента их концентраций с расходом энергии макроэргических фосфатов, определяющих ход биохимических и биофизических преобразований, сохраняющих целостность структур, целостность состава межклеточного вещества соединительной ткани в стенках сосудов. В работе показано, что интеграция главных метаболических путей зависит от степени потери организмом воды и натрия, которые по системам обратных связей определяют механизмы гуморальной регуляции водно – солевого обмена с участием клеточного состава крови, а также гормонов щитовидной железы гипофиза, надпочечников, определяющих синхронизацию работы волю-

морецепторов и электролитного состава организма, взаимосвязанных с регуляцией параметров гемодинамики и метаболизма.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ ОРГАНИЗМА

А.В. Малыгин – врач-клиницист, специализирующийся в области нейрохирургии, неврологии. В 1970 году с отличием окончил лечебный факультет Харьковского медицинского института, работал заведующим отделения нейрохирургии, реанимации и интенсивной терапии в Харьковской больнице скорой помощи и институте неврологии, психиатрии и наркологии Академии медицинских наук Украины. В 1991 году защитил кандидатскую диссертацию, в 2005 году защитил докторскую диссертацию на тему « Исследования и разработка неинвазивного метода формулы крови, гемодинамических, биохимических и метаболических показателей гомеостаза». В 2005 году избран действительным членом Российской Академии естественных наук.

ВВЕДЕНИЕ

Появление любой принципиально новой методики всегда означает расширение возможностей исследователя и создание предпосылок для освещения проблемы с новой стороны.

Метод неинвазивного определения формулы крови и более ста регуляторных параметров жизнедеятельности человека в течение 3-10 минут, реализованный в аппаратно-программном комплексе, несомненно, открывает горизонты перед исследователями.

В основу метода положена идея о взаимоотношении человека и внешней среды, о влиянии воздействия внешних факторов (атмосферного давления, газового состава атмосферы, экзогенных воздействий психических, химических, физических) и информационном значении температур определенных точек организма в раскрытии биохимических и биофизических механизмов регуляции гомеостаза и реологических свойств крови. Программа аппаратно-программного комплекса построена с учетом трудностей, возникающих при изучении гомеостаза (оценка гемодинамических показателей, кровообращения внутренних органов, роль центральных и периферических механизмов в регуляции метаболизма и др.).

Анализ литературных данных, собственных методов исследования, сравнение данных инструментальных, биохимических, клинических методов показывает, что система поддержания организмом гомеостаза, т.е. постоянства своей внутренней среды, исключительно сложна по своим механизмам и строится на практически бесконечном разнообразии его компенсаторно-приспособительных реакций. Их изучают под различными углами зрения – физиологическим, биохимическим, патофизиологическим, иммунологическим, генетическим, морфологическим и др. Однако разработка взаимосвязи морфологического и метаболического звена регуляции гомеостаза до недавнего времени отставала от изучения других регуляторных аспектов. В представлениях о структурных основах компенсаторно-приспособительных реакций организма исходили в основном из тех фактически разобщенных данных и их теоретических обобщений, которые достались нам в наследство еще с конца прошлого века. В результате этого в обширной литературе XIX и первой трети XX века проблема адаптации организма к условиям среды освещалась односторонне, преимущественно или даже исключительно с функциональных позиций, и в целом способность организма приспосабливаться к внешним воздействиям казалась лишенной материальной основы и как бы повисшей в воздухе.

Согласно нашим разработкам, жизнедеятельность той или иной ткани (клетки) находится под постоянным двойным контролем, ослаб-

ляющим и усиливающим ее функцию под воздействием энергетических преобразований в системе кровообращения и исполнительных органах (энтропии и энтальпии энергии), соотношение которых и определяет уровень функциональной активности этой ткани в каждый данный момент. При этом соотношение энтропии и энтальпии сопровождается изменением активности ферментов, ускоряющих синтетические процессы, и ферментов, катализирующих процессы распада. Эти процессы взаимосвязаны с синтезом и распадом гормонов, подавляющих митотическую активность (адреналин, кортизон) и стимулирующих ее (тироксин, эстрогены). Итогом этого многоуровневого процесса является состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови - тромбин-плазминовой системы (ТПС), оказывающей антагонистическое влияние на функцию органов, изменяя кровообращение в них, определяя соотношение гипотензивных и гипертензивных влияний в регуляции уровня артериального давления, изменяя регуляцию водно-го обмена.

В биологии и медицине трудно найти такую отрасль, где уже все было бы известно и, перед исследователем не вставали бы все новые и новые проблемы. В этом отношении исследования регуляции вегетативного гомеостаза в зависимости от факторов воздействия внешней среды на организм и связь этих влияний на механизмы транспорта кислорода и возникающие при этом взаимоотношения эрготрофотропной функции вегетативной нервной системы не являются исключением и взаимосвязаны с ходом биохимических регуляторных ферментативных реакций. Последние протекают под воздействием координирующей роли неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК). При этом ЛРК принимают активное участие в регуляции температуры и перераспределения водных сред организма, включая гипофизарно-надпочечниковую почечную систему, изменяя активность периферических и центральных представительств симпатoadреномедуллярной и гипофизарно-адренокортикальной систем (САС и ГАС).

САС и ГАС системы саморегулируются путем преобразования энергетических энтальпических и энтропических процессов. При этом в системе саморегуляции САС и ГАС четыре считаются основными - это генная, иммунная, эндокринная и нервная системы, объединенные в единую функциональную систему посредством адаптации кровообращения, достигаемой определенной активностью ТПС.

Установлено, что это единая структурно-функциональная ферментная система, которая функционирует во всех основных биологических средах (ОБС) и связана с кровообращением, изменение параметров которого находит отражение в показателях температур актив-

ных точек организма (область левой и правой сонной артерии, область подмышечных артерий слева и справа, а также абдоминальной области – место слияния нисходящего отдела аорты, нижней полой вены и главного лимфатического протока). По динамике этих температурных показателей, их времени стабилизации, а также латерализации можно косвенно судить о биохимических регуляторных процессах, происходящих в организме, в том числе и в цитоплазме разных клеток организма, в промежуточной соединительной ткани (ПСТ) и в крови, где она осуществляет два противоположных внутренне противоречивых процесса - биологическую коагуляцию (цитогисто-гемокоагуляцию) и биологическую регенерацию. ТПС - это очень сложная ферментативная система, которая клинически проявляется в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и закономерно возникает при разнообразнейших заболеваниях. Есть основания утверждать, что нет патологического процесса, при котором не было бы этого синдрома.

ДВС считают основной причиной развития дисциркуляторной гипоксии, которую, в свою очередь, принято считать главным звеном патогенеза повреждений органов практически при всех болезнях, в том числе и нервных.

В нашей лаборатории активность ТПС изучалась на основании компьютерно-томографических данных о состоянии вещества головного мозга, его плотности, размеров третьего желудочка, размеров церебро-вентрикулярных индексов и их связи с концентрационными показателями белков, липидов, холестерина, углеводного обмена в зависимости от температурных показателей вышеназванных точек, клеточного состава периферической крови и изменения активности ТПС.

В середине 70-х годов прошлого столетия мы с помощью биохимических и морфологических исследований, применяя метод полярографии, установили, что в условиях нарушения кровообращения при ишемическом и геморрагическом инсульте процесс коагуляции происходит во всех ОБС и сопровождается падением потребления кислорода и уменьшением мозгового кровообращения. В 90-х годах мы уточнили патогенез этих изменений и роль температурных механизмов регуляции этих процессов (наиболее часто ДВС развивается при температурных показателях активных точек кожных покровов ниже 155°C и выше 179°C). В этих интервалах значений температурных показателей активных точек и снижении показателя абдоминальной области до 28°C и ниже закономерно возникают значительные повреждения структуры и функций головного мозга. Исходя из сопоставления данных компьютерно-томографических и биохимических исследований эти изменения затрагивают биофизическую структуру вещества голов-

ного мозга (размеры третьего желудочка и церебро-вентрикулярные индексы), регуляцию водно-электролитного обмена, мукоидное набухание и фибринозное преобразование, диссеминированный микротромбоз.

На основании анализа полученных результатов мы пришли к выводу, что две хорошо известные в литературе ферментные системы - коагуляционная (система тромбина) и фибринолитическая (система плазмина) фактически являются подсистемами, или рычагами более сложной регуляторной ферментной системы, которая функционирует во всех основных биологических средах в зависимости от кровообращения, которое взаимосвязано с динамикой температуры активных точек, а так же временем их стабилизации, что определяет механизмы биохимических ферментативных преобразований активности ТПС.

В результате этих исследований установлено, что *биологическая роль ТПС* состоит в обеспечении двух фундаментальных, противоположных, внутренне противоречивых процессов преобразования энергии:

- химического распада связей водорода, углерода, азота и кислорода, который осуществляет подсистема тромбина, затрачивая при этом энергию;

- химического синтеза связей, который осуществляет подсистема плазмина.

Оказалось, что эти системы меняют свою активность в зависимости от изменения средней скорости доставки кислорода к тканям, которая взаимосвязана с изменениями коэффициента растворимости кислорода в жидких средах и зависят от температуры активных точек кожных покровов.

На основании полученных нами результатов обоснованы данные, что активность ТПС является основой вегетативного регуляторного гомеостатического механизма. По своей сути она определяет количество функционирующих капилляров на единицу площади. Активность ТПС меняется в зависимости от интенсивности кровотока внутренних органов, обусловленного работой сердца, сопряженной с образованием тепла.

Согласно полученным данным, взаимосвязь теплоты и работы осуществляется посредством разницы затрачиваемой энергии на синтез или распад связей углерода, водорода, кислорода, азота, определяющих процессы фазового перехода вещества из газообразного в жидкое и гелеобразное состояние.

Причины и механизм этих фазовых переходов зависят от средней скорости доставки кислорода, определяющей изменения массопе-

реноса частиц, что в свою очередь определяет динамику температурных показателей исследуемых активных точек.

Фазовые переходы предопределяют изменения структуры молекул разных белков биологических коллоидов посредством взаимодействия фибриногена и двух форм актина. G-Актин - глобулярная форма (мономер) и F-Актин – фибриллярная форма (полимер). Они являются функциональными аналогами соответственно фибриногену и фибрину, которые переходят из одной формы в другую в зависимости от изменения средней скорости доставки кислорода к клетке.

Ферменты подсистем ТПС - тромбин и плазмин, которые образуются в результате изменения кровообращения ЛРК, кардиопульмональной системы и желудочно-кишечного тракта и обуславливают активность каликреин-кининовой системы, которая предопределяет изменения структуры и функций белков по схеме: фибриноген → фибрин → продукты деградации фибрина и *актина* по принципу: полимеризация (образование F-Актина при преобладании тромбоногенеза, взаимосвязанного со снижением кровотока желудочно-кишечного тракта) ↔ деполимеризация (образование G-Актина при преобладании плазмонеогенеза, взаимосвязанного с увеличением кровотока). В зависимости от изменения скорости доставки кислорода к клетке происходят изменения кровообращения, сопровождающиеся изменениями температурных показателей активных точек, а так же временем их стабилизации. Это приводит к изменениям активности ферментов и агрегатного состояния вещества по типу: золь – гель, жидкость – газ, определяющих уровень метаболизма в биологических средах на всех уровнях их организации - молекулярном, субклеточном, клеточном, органном.

Производимая работа взаимосвязана с динамикой температурных показателей активных точек и является энергетическим показателем, обеспечивающим ход биохимических процессов окисления- восстановления подсистемы плазмينا. Этот процесс сопровождается адаптивными изменениями структуры и функции органов при их повреждениях гипоксического генеза. Таким образом, биологические гомеостатические механизмы включают не столько изменения агрегатного состояния коллоидов, сколько обусловленные активностью ТПС изменения скорости доставки кислорода тканям и последующие регенерационные изменения структуры и функции основных биологических сред на всех уровнях их организации, причем как в условиях нормы (физиологические функции ТПС), так и при патологии.

На основе позиций современного учения о системах, это временная патологическая структурно-функциональная система. Она формируется из компонентов ряда структурных подсистем (клеточных эле-

ментов крови, нативной крови и плазмы, стенок кровеносных сосудов, тромбоцитов, плазменных факторов ТПС, каликреин-кининовой и некоторых других биохимических ферментативных систем), определяющих превращения протромбина в тромбин или плазминогена в плазмин. Окончание этих преобразований сопровождается образованием воды и CO_2 , окисленных и восстановленных форм азота и стабилизацией температурных показателей всех пяти активных исследуемых точек.

Эти механизмы образования воды и плазмы на килограмм веса находятся под контролем неспецифических систем головного мозга, которые постоянно оптимизируют эти процессы с помощью активации ферментативных факторов, которые способны блокировать тромбогенез или плазмогенез на любом этапе их развития, включая неспецифические механизмы регуляции – гипоталамо-гипофизарную-надпочечниково-почечную систему и систему дыхания.

При этом структурно-метаболическое соотношение определяется единством подсистем ТПС и заключается, в частности, в том, что любое изменение в средней скорости доставки кислорода к тканям вызывает усиление тромбогенеза, которое всегда тянет за собой изменения кровообращения внутренних органов, качество дыхания и усиление плазмогенеза и наоборот - усиление плазмогенеза всегда предопределяет усиление тромбогенеза. Взаимодействие же подсистем сводится к тому, что они предопределяют противоположные по своей сути изменения структуры и функции клеток, тканей, органов и систем организма, сопровождающихся изменениями углеводородных и азотсодержащих компонентов биохимических реакций, которые всегда сопровождаются перераспределением водных сред организма.

Условно гомеостатические вегетативные регуляторные механизмы можно разделить на три стадии:

1. Система газообразного состояния компонентов реакции (азот, углерод, кислород, водород).
2. Стадия терморегуляции и активности тромбогенеза (образование тромбина) или регуляции скорости кровообращения.
3. Стадия коагуляционных изменений структуры и биологической активности белков ОБС (образование фибрина в крови и в ПСТ, полимеризация актина клеток, т.е. переход G-Актин в F-актин, денатурация других белков).

Фазовые переходы белков определяют скорость и мощность сокращения миокарда и перистальтику внутренних органов, которые в свою очередь изменяют ход биохимических преобразований структуры и функций белков. Эти биохимические преобразования всегда сопро-

вождаются количественными изменениями минерало-кортикоидов и глюко-кортикоидов, которые определяют водный обмен и влияют на коллоидно-онкотическое давление и желеобразное состояние межклеточной жидкости и цитоплазмы во всех ОБС. Степень изменений ферментативного, гемодинамического и метаболического синдромов определяется системой кроветворения и клеточным составом периферической крови. Количественные изменения структурно-кинетических элементов крови организма (периферическая кровь) в разные периоды развития сопровождаются соответствующими изменениями уровня кроветворения, кровообращения и функциональной активности его органов и систем, взаимосвязанных с изменениями адаптационно-компенсаторных (метаболических) возможностей организма.

ГЛАВА 1

Общие закономерности компенсаторно-приспособительных реакций и их структурного обеспечения.

Понятие о тепловом гомеостазе как регуляторе вегетативных функций, обеспечивающих дыхание.

1.1. Исторический обзор

Система поддержания организмом гомеостаза, т.е. постоянства своей внутренней среды, исключительно сложна по своим механизмам и строится на практически бесконечном разнообразии его компенсаторно-приспособительных реакций. Их изучают под различными углами зрения – физиологическим, биохимическим, патофизиологическим, иммунологическим, генетическим, морфологическим и др. Однако в силу отмеченных выше разнообразных методик разработка связи морфологического и метаболического аспектов проблемы гомеостаза до недавнего времени отставала от изучения других аспектов, и в представлениях о структурных основах компенсаторно-приспособительных реакций организма исходили в основном из тех фактических данных и их теоретических обобщений, которые достались нам в наследство еще с конца прошлого века.(1, 4, 8, 10, 16, 17, 21, 27, 33, 35, 48, 49, 57, 64, 69, 73, 76, 106, 250, 254, 255). В результате этого в обширной литературе XIX и первой трети XX в. проблема адаптации организма к условиям среды освещалась односторонне, преимущественно или даже исключительно с функционально-описательных позиций, и в целом способность организма приспосабливаться к внешним воздействиям казалась лишенной материальной основы и как бы повисшей в воздухе.

Представление о механизмах структурного обеспечения надежности биологических систем будет неполным, если не упомянуть о принципе антагонистической регуляции функций (1, 2, 3, 8, 9, 14, 15, 17, 25). Сущность его заключается в том, что жизнедеятельность той или иной ткани (клетки) находится под постоянным двойным контролем ослабляющих и усиливающих ее работу влияний, соотношение которых и определяет уровень функциональной активности этой ткани в каждый данный момент: ферменты, ускоряющие синтетические процессы (25, 26, 31, 34, 56, 65, 67, 96, 121, 123) и ферменты, катализирующие процессы распада; гормоны, подавляющие митотическую активность (адреналин, кортизон) и стимулирующие ее (тироксин, эстро-

гены); свертывающая и противосвертывающая система крови; антагонистическое влияние на функцию органов со стороны различных желез внутренней секреции; соотношение гипотензивных и гипертензивных влияний в регуляции уровня артериального давления; «тормозные» и «возбудительные» синапсы в нервной системе; симпатическая и парасимпатическая иннервация; двойная антагонистическая регуляция уровня кальция, сахара и других веществ в крови (39, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 69, 81, 84).

Представления о материальной основе антагонистической регуляции функций и ее источниках еще недавно ограничивались в основном ссылками на симпатическую и парасимпатическую нервную систему и некоторые железы внутренней секреции (52, 53, 56, 57, 59, 68, 79, 94). В связи с успехами современной морфологии — гистохимии, электронной, люминесцентной микроскопии, электронной радиоавтографии и др. — открылись перспективы дальнейшего углубления морфологического анализа антагонистической регуляции функций организма, теперь эта проблема постепенно утрачивает свой традиционный физиологический аспект, приобретая все более ясные структурно-функциональные очертания. Весьма ценные данные об антагонистической регуляции функций получены в современных биохимических и токсикологических исследованиях, свидетельствующих об огромной роли, которую играют в обмене веществ противоположно действующие индукторы и ингибиторы (164, 166, 167, 169, 171, 173, 179, 180, 201, 203).

Использование комплекса современных методов морфологического исследования позволило установить функциональное значение ряда клеточных элементов организма (63, 64, 65, 72, 74, 75, 76), о существовании которых до сих пор не было известно, или таких, о которых знали только по их формально морфологическим описаниям, в то время как роль этих клеток в общей работе организма оставалась загадочной. К таким клеточным элементам относятся тучные, плазматические, энтерохромаффинные клетки, своеобразные, ранее неизвестные клетки многих желез внутренней секреции, слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта, интерстициальной ткани почек и др. Оказалось, что все эти клетки, вместе с известными ранее, представляют собой важное структурное звено сложной системы антагонистической регуляции функций. В качестве примеров сошлемся на β -клетки островков поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, и α -клетки тех же островков, вырабатывающие контринсулярный гормон (антагонистическая регуляция уровня сахара в крови); клетки околощитовидной железы, усиление функции которых сопровождается повышением содержания кальция в крови, и С-клетки

щитовидной железы, снижающие его уровень; «гастриновые» клетки желудка и S-клетки двенадцатиперстной кишки, которые, как полагают, антагонистически влияют на выработку соляной кислоты обкладочными клетками желудочных желез; тромбоциты с одной стороны, b-тучные клетки, вырабатывающие гепарин, – с другой, как антагонисты в системе свертывания крови и т. д. Количество примеров подобного рода может быть без труда увеличено, но уже и приведенных вполне достаточно для объяснения сложной системы различных клеточных групп организма, осуществляющих непрерывные стимулирующие и тормозные влияния на различные его функции (81, 82, 84, 85, 93, 94, 95).

Значение принципа двойного управления функциями состоит том, что, «играя» антагонистическими влияниями, как противовесами, живая система быстро восстанавливает оптимальное состояние своей внутренней среды, нарушенное в ту или иную сторону под влиянием чрезвычайных раздражителей. Напротив, утрата способности к такому динамичному балансированию, более или менее длительное и ощутимое преобладание одного из противоположных начал жизненного процесса над другим имеют следствием «перекося» функции в ту или иную сторону с соответствующими клинико-анатомическими проявлениями в виде разнообразных симптомокомплексов и болезней (гипертония – гипотония; ахилия – гиперацидный гастрит; брадикардия – тахикардия; базедовизм – микседема; понижение свертываемости крови – тромбоземблические ситуации; остеосклероз – остеопороз и т. д.) (96, 98, 99, 100, 105, 190, 191, 192, 193, 195, 196, 200).

1.2. Теплота и работа

Следовательно, эти переходные физиологические состояния систем взаимосвязаны с изменениями работы внутренних органов, а направление теплопередачи и работы, изменение внутренней энергии в процессе есть алгебраическая сумма переданной теплоты и совершенной работы (107, 108, 111, 112, 113, 119, 123, 131, 133, 207, 214, 233, 253, 257). При этом теплота химической реакции не зависит от пути процесса, а определяется только начальным и конечным состоянием системы: теплота суммарного превращения равна сумме промежуточных стадий. Работа системы в этих ситуациях происходит за счет образования газов, изменения объемов и совершается против постоянного действующего внешнего атмосферного давления:

$$W_p = - P_{\text{ex}} \Delta V = - P_{\text{ex}} \cdot V_{\text{газ}}$$

Начиная с научных разработок И.П.Павлова (181 - 183), подтвержденных многочисленными последующими наблюдениями (127, 128, 130, 131), представления о гомойотермности организма как целого у высших животных и человека значительно поколеблены. Оказалось, что поверхностные ткани тела («оболочка»), состоящие из кожи, подкожной клетчатки, поверхностных мышц, а также тканей конечностей, обладают пойкилотермными свойствами, т.е. их температура в различных условиях среды и при разных состояниях жизнедеятельности может колебаться в пределах от 10°C и выше. В то же время органы грудной, брюшной, тазовой полостей и мозг — «ядро» тела — находятся в гомойотермных условиях: их температура меняется не более чем на 2°C. Наконец, явления терморегулирования обнаружены и у пойкилотермных животных (57, 58, 59, 60, 61, 64, 71, 72, 78, 81, 95).

Тепловой гомеостаз можно определить как сохранение на постоянном и высоком уровне теплосодержания «ядра» тела.

В специальной литературе более широко распространен термин «температурный гомеостаз», под которым понимают способность к поддержанию на постоянном и высоком уровне температуры внутренних органов. Термин «теплосодержание» нам представляется более информативным параметром теплового обмена, чем температура, так как в состав первого в качестве множителя входит масса тканей, их температура и величина теплоемкости. Теплосодержание поэтому дает более точное количественное представление о величине «животной теплоты» в теле, чем только температура последнего.

В короткие отрезки времени можно принять постоянной как массу тела и его частей, так и величину их теплоемкости (0,83). В этом случае тепловой гомеостаз может быть охарактеризован по температуре внутренних органов тела. Но при так называемых «переходных состояниях» (А. Д. Слоним, 1964г.) — изменениях теплового баланса под влиянием охлаждающих или согревающих влияний среды или под воздействием эндогенных нарушений теплового обмена — тепловой гомеостаз и эффективность его поддержания должны определяться по теплосодержанию. Ведь в последнем случае температура «ядра» (следовательно, его теплосодержание) остается неизменной, а температура пойкилотермной «оболочки» тела меняется. При этом следует учитывать, что значение сдвигов температуры для общего теплового баланса зависит от массы тканей. Так, например, для теплосодержания неоднозначно изменение на одну и ту же величину (например, 1°C) температуры кожи и подкожной клетчатки лба или нижних конечностей, имеющих значительно отличающуюся массу.

Применительно к тепловому гомеостазу зону «комфорта» определяют как совокупность тех условий воздуха и лучистого тепла, в ко-

торых человек получает субъективно хорошее теплоощущение, удерживает нормальный тепловой обмен, сохраняет нормальную температуру своего тела. Оптимальные тепловые ощущения, являющиеся главными в температурном комфорте, как показывают исследования многих авторов, зависят в основном от температуры кожи, величины которой в этом случае (средневзвешенная температура кожи СВТК) колеблются от 31°C до 34°C. По мере уменьшения СВТК человек ощущает все большее и неприятное чувство холода, переходящее в боль. Повышение кожной температуры сверх комфортных величин СВТК не приводит к неприятным ощущениям: чувство перегревания тела и температурного дискомфорта появляется при возрастании температуры более глубоких слоев тела (Benzinger, 1969г.).

Однако температура различных участков кожи неодинакова и определяется постоянными и переменными факторами. К числу первых относятся устойчивые температурные градиенты: «продольный» или «орально-каудальное снижение температуры», в соответствии с которыми температура кожи верхних частей тела выше, чем нижних. Описаны и другие градиенты: между кожей проксимальных и дистальных отделов кисти, закрытых и не закрытых одеждой частей тела, кожных покровов с хорошей и худшей васкуляризацией (на лице). Имеют значение возрастные и половые особенности температур кожи. Не менее важны и переменные факторы: различные степени тучности тела, отличия в тепловом обмене испытываемых, наличие или отсутствие мышечной работы и др.

Все это обуславливает значительную вариабельность даже так называемых «нормальных» величин температуры покровных тканей тела и делает их непригодными в качестве опорных критериев оценки теплового состояния человека. Например, В. А. Лихтенштейн (1967г.) в своем обзоре указывает, что разные авторы приводят в качестве «нормальных» величин температуры тела кисти от 29,5° до 33,7°C, а тыла стопы — от 25,5° до 33,5°C.

Температура «ядра» тела более постоянна и находится в пределах от 36° до 41°C у различных представителей гомойотермов. Бартон и Эдхолм (Burton, Edholm, 1957г.) указывают, что именно такие температуры внутренних частей тела обеспечивают максимальную стабильность теплового обмена животного организма; с этой же величиной температуры тканей совпадает оптимум действия важнейших энзимов энергетического и пластического обмена. Следует отметить, впрочем, что температура «ядра» тела также не строго фиксирована в какой-либо одной точке, хотя ее отклонения значительно менее выражены, чем в «оболочке» тела. Так, температура печени может отличаться от температуры прямой кишки на 1 – 2°C; ректальная температура в за-

висимости от наличия фекалий и других причин колеблется в пределах 4 – 5°C. Температура мозга собаки в центральных его частях на 0,4°C выше, а на поверхности — на 0,5°C ниже температуры притекающей крови. Неоднородность температуры симметричных участков коры больших полушарий, составляющая 3°C, обнаружена В. А. Березовским (1967г.).

Более высокая величина СВТК по сравнению со среднегодовой температурой окружающего воздуха почти во всех районах земного шара обуславливает в условиях теплового гомеостаза непрерывный поток тепла с поверхности тела в окружающую среду. Абсолютные величины общих теплотерь (как и равной им теплопродукции) зависят от физиологического состояния испытуемых — состояния покоя или работы, термических условий среды, наличия и характера одежды и пр. Существует определенная топография тепловых потоков (Р. М. Кнежевич, 1961г.; Э. М. Шпилевский, 1969г.). Наибольшая их величина наблюдается на лбу, обнаженных кистях рук, туловище. Так, по данным Р.М. Княжевича (1961г.), на лбу исследуемых в комфортных условиях плотность теплового потока составляла 70ккал/ч/м², на кистях — 50, а на участках тела, закрытых одеждой, она была более низкой: на груди — 17,9 и на животе — 10ккал/ч/м². По данным П.Я. Ажевского (1969г.), при погружении кисти в воду с температурой 26°C и стопы — в 28°C (комфортные условия) теплоотдача с кисти и стопы составляла соответственно 100 – 120ккал/ч/м².

К другим параметрам теплового гомеостаза в условиях температурного комфорта (В.И.Кричагин, 1963г.; И.С.Кандрор с соавт., 1974г.) относят величину ректальной температуры (37±0,4°C), количество влаги, испаряющейся с поверхности тела (от 50 до 150г), градиент температур «туловище — конечности», равный от 2 до 6°C.

1.3. Структурно - функциональные механизмы поддержания теплового гомеостаза

Метаболические энергогенетические реакции являются функцией дыхания и кровообращения, обеспечивающие необходимые условия для течения биохимических реакций в организме, путем поддержания необходимого температурного режима. Эти процессы регулируются эрготрофотропной функцией вегетативно-нервной системы (ВНС) (44, 45, 47, 98, 100, 110, 187, 188, 189). Важным звеном в системе этой регуляции являются энергозатраты, направленные на гидролиз ферментов с целью получения аминокислот – регуляторов синтеза белков в организме (48, 112, 113, 118, 235, 236, 237). Аминокислоты представляют собой производные органических кислот, в которых водород в а-

положении (т.е. при углероде в ближайшем COOH) замещен на аминогруппу (NH₂). Количество энергии, которое необходимо сообщить COOH-группе и NH₂-группе, называется *энергией активации*. Энергия активации взаимосвязана с функционированием ферментов. Принято считать, что каждая молекула фермента в течение 2 секунд при температуре 37° в среднем катализирует около 500 молекул вещества. Для обеспечения этих механизмов органы и ткани человека, а также структурно-кинетические элементы крови обладают различными ферментами ЛДГ, АСТ, АЛТ, фосфатаз, которые регулируют внутриклеточные процессы с помощью реакции. АТФ ↔ аденилатциклаза цАМФ + пирофосфат. цАМФ участвует в регуляции липолиза, окисления глюкозы (аэробных и анаэробных циклах), участвует в синтезе мочевины, ренина, которые включаются во взаимодействие с белками клетки, что приводит к освобождению кальция и изменению структуры и функции клетки.

Постоянство теплосодержания «ядра» тела обеспечивается балансом между вырабатываемым и отдаваемым в среду теплом:

$$M \pm R \pm C - E = \pm Q \quad (1.1)$$

где,

- M — теплопродукция,
- R — теплоотдача излучением,
- C — то же конвекцией,
- E — то же испарением,
- Q — задержка или дефицит тепла в организме.

Ясно, что при поддержании теплового гомеостаза в «ядре» $Q = 0$, но в «оболочке» значения этого показателя являются положительными или отрицательными в зависимости от величин и колебаний температуры покровных тканей и, таким образом, в организме в целом Q также отличен от 0. В основе этого лежит выраженная нестабильность теплового состояния человека, которая отчетливо наблюдается даже в искусственных экспериментальных условиях (при наблюдениях в климатических камерах, где поддерживаются на постоянном уровне параметры среды и организма), а тем более в естественной обстановке труда и быта человека. Источником теплопродукции (M) служат каталитические процессы, непрерывно совершающиеся в организме. В процессе распада энергетических материалов энергия, кумулируемая в макроэргических соединениях, может рассеиваться в виде тепла («первичная теплота») либо превращаться в те или иные виды работы, в конечном счете также переходящие в тепловую энергию (84, 85, 86, 95).

Особенностью живых систем является то, что они находятся в неравновесном состоянии и вместе с тем в тесном взаимодействии со средой (58, 59, 65, 63, 72, 75). Поэтому в состоянии теплового гомеостаза организм животного наиболее оптимально использует получаемую им извне вместе с пищей свободную энергию, и продукция энтропии $\Delta S/\Delta t$ принимает в нем минимальные значения. Однако относительная величина теплопроизводства в живых организмах на единицу их веса очень значительна. Кальве и Пратт (1963г.), например, приводят любопытные расчеты, показывающие, что солнце, несмотря на огромную абсолютную величину излучения ($4 \cdot 10^{29}$ кал/ч), выделяет тепла на единицу массы относительно меньше, чем живые объекты (насекомые, микробы и т. д.). Бегущий человек выделяет такое же относительное количество тепла, что и большой океанский пароход; дрозофила — тоже, что автомобиль на полной скорости; бактерии — то же, что реактивный самолет. Таким образом, своим существованием живые организмы увеличивают энтропию в занимаемом ими участке.

Основное тепло организм получает в результате осуществления тех или иных видов работы (70% теплопродукции), в то время как теплорассеивание составляет лишь 30%. Последний механизм может иметь экстренное значение в процессе восстановления температурного гомеостаза.

Среди различных видов работы преимущественное значение в термогенезе имеет сократительная деятельность мускулатуры (произвольные движения, дрожь, терморегуляторный мышечный тонус). В комфортных условиях в термонеutralной среде главное место принадлежит не сократительному термогенезу — теплопродукции внутренних органов и бурой жировой ткани. В интересной сводке К. П. Иванова (1972г.) указываются основные источники теплопродукции и приводятся расчеты количества энергии (в калорических эквивалентах), идущей на активный транспорт ионов через мембраны возбудимых структур. Приводятся данные различных авторов, показывающие, что около 70% всей энергии нервной ткани в покое идет на работу «натриевого насоса». В мышцах около 20% величины энергии покоя затрачивается на поддержание неравновесных концентраций ионов. Всего в клетках и мышцах на этот последний процесс затрачивается примерно 42,5% энергии основного обмена. Приблизительно 15% выделяющегося тепла отражают энергетические траты на работу сердца и дыхательных мышц. Мышечный термогенез складывается из нескольких компонентов. Один из главных компонентов — теплообразование, связанное с мышечной работой, в свою очередь обеспечивающееся распадом макроэргических соединений (АТФ). Образующееся тепло скла-

дывается из теплоты «активации», сокращения и расслабления мышцы (73, 74, 75, 76, 94, 96, 102, 121, 138, 145).

Другим компонентом является теплопродукция восстановления или «отставленная» теплота, в основе которой лежат процессы рести-туционного окисления, дыхание и гликолиз, нефосфорилирующее окисление.

Наконец, с активной мышечной деятельностью в целостном ор-ганизме оказываются связанными и другие биохимические процессы, для производства которых необходимы макроэргические соединения: упомянутый выше активный транспорт ионов, реэстерификация жир-ных кислот и пр. Последние составляют третий компонент энергетиче-ских реакций — источников теплопродукции в цикле «сокращения — восстановления» и общей теплопродукции активной мышцы.

Элементы скелетной мускулатуры разделяются в свою очередь на связанные преимущественно с двигательной и с теплообразова-тельной функциями. К первым элементам относят скелетные мышцы, двигательную мускулатуру, быстрые мышечные волокна, обеспечи-вающие произвольные фазные сокращения и изотонические одиноч-ные сокращения моторного типа. Ко вторым, имеющим главным обра-зом термогенетическое значение, — позднотоническую мускулатуру, «медленные» волокна, процессы терморегуляторного тонуса и дрожь, одиночные изометрические сокращения теплового типа.

Следует, однако, отметить, что хотя в комфортных условиях основ-ным вкладом в общую величину теплопродукции и является тепло-продукция внутренних органов и бурого жира, но все же мышечные движения как естественный компонент свободного поведения челове-ка исключены быть не могут. Измерения энергозатрат показывают, что многие обыденные двигательные акты человека могут иметь значи-тельную термогенетическую «стоимость» (И.С. Кандрор, 1968г.). На-пример, при отдыхе лежа теплообразование человека равно 1,4 – 1,5ккал/мин, при отдыхе сидя эта величина возрастет до 1,6ккал/мин, а если исследуемый к тому же слушает радио, то и до 2,0 – 2,5ккал/мин (т.е. по сравнению с теплопродукцией в покое, лежа уве-личится на 170%!). Игра в настольные игры дает 1,9 – 2,1ккал/мин; са-мообслуживание (одевание, раздевание, умывание) увеличивает тер-могенез до 2,3 – 3,5ккал/мин — величин, сопоставимых с ходьбой по ровной плоскости со скоростью 3км/ч, подъемом по лестнице на высоту одного этажа, легкой гимнастикой и даже с физической работой средней тяжести (теплопродукция равна соответственно 2,6 – 3,2 ; 2,5 – 3,5 ; 2,5 – 4,0ккал/мин). Этим не всегда учитываемым, но вместе с тем весьма ощутимым термогенезом может быть объяснена устойчи-вость теплового гомеостаза человека в охлаждающих условиях среды,

еще не носящих экстремальных значений. Современные исследования по криофизиологии и криопатологии показывают (Е. В. Майстрах, 1975г.) нестабильность теплового состояния человека даже в условиях относительно высокой внешней температуры (около +15°C). В обычной комнатной одежде и при благоприятных условиях скорости движения воздуха и его влажности на протяжении нескольких часов может возникнуть охлаждение тела человека, граничащее с патологическим. От этого охлаждения люди, как правило, успешно предохраняются, нередко неосознанно, производя мышечную работу той или иной интенсивности (хождение по комнате, движения, связанные с самообслуживанием, и пр.).

Рассмотрим компоненты теплового баланса, связанные с различными путями теплоотдачи (Н. К. Витте, 1956г.; Бартон и Эдхолм, 1957г.; Wagge E. A., 1969г.; Woodcock, 1962г.). Теплоотдача испарением (E) складывается из процесса испарения с верхних дыхательных путей и поверхности кожи:

Верхних дыхательных путей:

$$E = V(Q_{нас} \cdot T_c - Q_b) \cdot 0,6 \quad (1.2.)$$

и поверхности кожи:

$$E = h_e (P_{ws} - \Phi_a \cdot P_{wa}) \cdot \frac{A_w}{A_D} \quad (1.3.)$$

где,

- V – легочная вентиляция (л/ч);
- $(Q_{нас} \cdot T_c)$ (з/л) – количество влаги в воздухе, насыщенном при температуре сердцевины тела;
- Q_b – количество влаги в выдыхаемом воздухе (з/л);
- h_e – коэффициент теплоотдачи испарением с влажной поверхности;
- P_{ws} – давление паров, насыщенных при температуре окружающего воздуха;
- Φ_a – перенос тела артериальной кровью;
- A_w – площадь влажной поверхности;
- A_D – площадь поверхности по Дюбуа.

В формуле Н. К. Витте (1956г.) подчеркивается, что испарение влаги в целом пропорционально разнице между максимально возмож-

ным напряжением паров при температуре поверхности тела (E_{ϕ}) и напряжением водяных паров в воздухе (e). Максимальное количество жидкости, которое может испариться с поверхности тела взрослого человека в минуту (P), составит:

$$P = 0,25 (E_{\phi} - e) \cdot (0,5 + \sqrt{V}) \quad (1.4.)$$

где,

V – скорость движения воздуха.

Отсюда при низких внешних температурах испарение влаги с поверхности тела лимитируется количеством влаги, а при высоких — физиологическим дефицитом насыщения (E_{ϕ}) и движением воздуха при вполне достаточном количестве выделенной на поверхности тела влаги.

Величины выделения влаги и испарения при повышенных внешних температурах, в особенности в сочетании с усиленной мышечной работой, могут быть значительными. Например, при температуре воздуха 28 – 30°C количество влаги, выделяющееся на поверхности тела при очень тяжелой работе с теплопродукцией 480 – 540ккал/ч, составляет 1080г/ч, а при интенсивной инсоляции даже 1620г/ч. В этих условиях количество испаряющейся влаги (без инсоляции при скорости движения воздуха 5м/с) составит 780г/ч. Важно отметить, что количество выделенной влаги может быть значительным и при более низких внешних температурах.

Так, в описываемых выше условиях при работе и инсоляции при температуре 10°C выделение влаги может достигнуть 1260г/ч, а испарение жидкости — 462г/ч.

Однако наибольший интерес представляют закономерности, определяющие теплоотдачу испарением, вытекающие из уравнений 1.1, 1.2, 1.3, 1.4. Теплоотдача испарением с поверхности тела зависит от скорости потоотделения (и накопления влаги на коже), температуры кожи и скорости движения воздуха. Эти факторы определяют давление водяных паров на коже и разность между ним и давлением паров в окружающем воздухе. Так как в формулы входит скорость движения воздуха, то охлаждение за счет испарения усиливается с увеличением скорости ветра. Вместе с тем известно, что испарение влаги отстает от ее выделения. При высокой температуре и повышенной влажности ($E_{\phi} - e = 0$) испарение влаги может прекратиться и кожа останется смоченной (профузное потоотделение), обуславливая ощущение духоты и плохого самочувствия. Таким образом, повышения эффективности теплоотдачи испарением можно достигнуть ускорением движения воздуха или понижением его влажности.

Теплоотдача конвекцией представляет собой процесс поглощения тепла окружающей человека средой (воздухом, водой и пр.) и перенесения его в другие участки пространства. Теплоотдача конвекцией зависит от разности температур окружающей среды и поверхности тела (в соответствии с законом Ньютона), а также от скорости движения воздуха или воды. Эти зависимости объединены в выражении (Н. К. Витте, 1956г.):

$$C = K(a + b\sqrt{V}) \cdot \Pi(T_n - T_e) \quad (1.5.)$$

где,

- C — теплоотдача конвекцией,
- V — скорость движения воздуха,
- T_e — температура воздуха,
- T_n — температура охлаждаемой поверхности,
- K — коэффициент теплообмена конвекцией, зависящий от поверхности структуры тела,
- Π — участвующая в тепловом обмене поверхность тела,
- a, b — параметры уравнения, различные для разных скоростей движения воздуха.

Как видно из уравнения 1.5., теплоотдача этим путем усиливается с повышением скорости движения воздуха, градиента температур между поверхностью тела и воздухом, при возрастании площади тела, с которой происходит отдача тепла в среду. За счет этих факторов тепловой гомеостаз поддерживается в согревающих условиях среды (человек стремится перейти в помещение или на открытый воздух с более низкой температурой, обнажает части тела, уменьшает величину теплоизоляции одежды, наконец, создает условия для более высоких конвекционных токов воздуха вокруг тела). Но действие перечисленных факторов создает опасность нарушений теплового гомеостаза в охлаждающих условиях среды.

Компенсация тепловых потерь путем конвекции происходит за счет увеличения теплопродукции. Последняя главным образом обеспечивается усиленной мышечной работой. Однако в процессе последней могут создаваться условия для усиленных конвективных теплопотерь за счет, во-первых, возрастания поверхности тела (1.2.), с которой теряется тепло, во-вторых, ускорения токов воздуха вокруг туловища (1.5.), в-третьих, повышения температуры кожи над работающими мышцами, что приводит к возрастанию температурного градиента «кожа — воздух» ($T_n - T_e$). Кроме того, в соответствии с уравнением 1.4. увеличивается физиологический дефицит насыщения влаги и по-

этому теплотери испарением также возрастают. Эффект термогенеза при мышечной работе в определенной степени уравнивается повышенной теплоотдачей.

Третий член суммарной теплотери — отдача телом тепла за счет радиации, так же как и теплоотдача конвекцией, зависит от температуры окружающей среды и, следовательно, может быть описан выражением:

$$R = 0,093\Pi(T_{II} - T_{CT}) \quad (1.6.)$$

где,

R — теплоотдача излучением (в ккал/мин);

T_{CT} — температура стен;

T_{II} — поверхности тела в °С;

Π — поверхность, излучающая тепло (в м²).

Для поддержания теплового гомеостаза этим путем тепловой отдачи существенно важно охлаждающее или согревающее воздействие предметов с температурой, отличающейся от температуры поверхности тела: стен, ограждений, станков, агрегатов и т.д., даже если температура воздуха и отличается от температуры этих предметов. Весьма показательным здесь может быть так называемое радиационное охлаждение тела, которое характеризуется тем, что испытуемые ощущают даже незначительные перепады температур между поверхностью тела и окружающими предметами и реагируют ощущением «холодно» при очень небольших радиационных теплотерях (Б. Б. Койранский, 1966г.). Напротив, при интенсивной инсоляции легко возникает положительный радиационный баланс, и тело человека станет интенсивно согреваться. Так, по примеру, приводимому Бартоном и Эдхолмом (1957г.), человек в прозрачной одежде с теплоизоляцией и облучаемый солнцем ощущал бы полный комфорт даже при внешней температуре — 18°С, но начал бы значительно охлаждаться после захода солнца. Мы кратко рассмотрели закономерности теплообмена организма со средой. Однако и внутри тела человека происходят процессы теплового обмена между различными органами «ядра» и между «ядром» и «оболочкой». Основной теплообмен осуществляется путем истинной конвекции — переноса тепла артериальной кровью (Φ_{ai} — для i — объема ткани). Этот процесс описан уравнениями (И. И. Ермакова, 1974г.):

$$\Phi_{ai} = \rho_b \cdot C_b \cdot K_{ai} \cdot T_b \quad \text{для артериальной крови} \quad (1.7.)$$

$$\Phi_{vi} = \rho_b \cdot C_b K_{vi} FL_{vi} T_i \text{ для венозной крови (1.8.)}$$

где,

- S_b – удельная плотность крови;
- C_b – удельная теплоемкость крови (ккал/кг°С);
- K_{ai}, K_{vi} – коэффициенты использования тепла, переносимого артериальной или венозной кровью;
- $FL_{ai}(L_{vi})$ – объемная скорость течения артериальной (венозной) крови (л/ч);
- T_b – температура артериальной крови (°С);
- T_i – температура (°С) i-го участка ткани.

Следует учитывать также и передачу тепла кондукцией от одного участка тела другому, последняя зависит от температурного градиента, теплопроводных свойств ткани и площади поверхности, через которую проходит тепловой поток. С точки зрения регулирования теплового гомеостаза физиологические механизмы терморегуляции обладают по крайней мере двумя особенностями.

Во-первых, они имеют пределы эффективности, за которыми повышение теплопродукции и ограничение теплоотдачи сами по себе уже не могут обеспечить сохранение теплосодержания «ядра» и основных параметров теплового обмена организма в нормальных пределах. Эти пределы достигаются при определенных величинах охлаждающего или согревающего воздействия среды, которое всегда носит комплексный характер, т.е. зависит, как следует из уравнений (1.2.–1.4.), не только от величины внешней температуры, но и от скорости движения воздуха, влажности, теплопроводности среды, величин инсоляции и, с другой стороны, от самого охлаждающегося или согревающегося организма — его способности к большей или меньшей теплоотдаче или теплопродукции. Для поддержания теплового гомеостаза вне этих пределов необходимо включение иных механизмов — сдвигов поведения, сознательных действий человека, обусловленных социальной средой.

Во-вторых, при оценке терморегулирования у высших гомойотермов и человека следует исходить не только из узких критериев теплового обмена, но и из широких биологических и социальных особенностей их жизнедеятельности, экологических факторов. С этой точки зрения на первый план выступают задачи предотвращения тех ситуаций, которые могут привести к нарушениям теплового гомеостаза и включению тех реакций, которые связаны с поддержанием последнего длительной цепью причинно-следственных связей.

Первая особенность, как указывалось, обуславливает появление дополнительно к чисто терморегуляционным еще и поведенческих ре-

акций. Вторая особенность разъясняет некоторые виды адаптации человека к длительному охлаждению в условиях холодного климата.

По экспериментальным данным Benzinger (1969г.) механизмы терморегуляции поддерживают тепловой гомеостаз человека близко к «установочной точке» (set point) температуры. Последней, по мнению автора, является температура глубоких структур головного мозга, о которой в свою очередь дает представление температура барабанной перепонки (около 37,1°C). Отклонения температуры мозга от 37,1°C вызывают мощный терморегуляторный ответ в виде возрастания теплопродукции (сдвига влево от 37,1) либо усиления теплопотерь испарением (вправо от 37,1). В результате этих реакций задержка или отдача тепла увеличивается вчетверо и внутренняя температура барабанной перепонки поддерживается в узких пределах.

«Физическая» терморегуляция (теплоотдача) регулируется центральной нервной системой в ответ на ее термическое раздражение. «Химическая» же терморегуляция имеет своим источником раздражение холодовых рецепторов кожи. Но эффект раздражения их в целом оказывается подавленным при приближении температуры головного мозга к регулируемой температуре. Задержка или отдача тепла свыше четырехкратных пределов теплопродукции покоя уже не может быть компенсирована за счет терморегулирования и предотвращается только изменениями поведения человека.

Существует немало условий, в которых согревающее или охлаждающее влияние воздушной или водной среды может привести к задержке или потере тепла свыше указанного выше четырехкратного предела. Соответствующее терморегуляторное поведение и имеет задачей уменьшить величины тепловой нагрузки до пределов, поддающихся коррекции со стороны «биологического термостата» человеческого организма.

Так называемое терморегуляторное поведение выражается в избрании человеком наиболее оптимальных термических условий внешней среды. Оно почти неограниченно эффективно с точки зрения поддержания теплового гомеостаза. К элементам такого поведения относятся: произвольное изменение позы, положения тела, регулирование величины мышечной активности; усиление или ослабление теплозащитных приспособлений (в том числе и одежды); перемещение из одной термической среды в другую на короткие расстояния: в тень или на солнце, на ветер или в затишье, погружение в холодную или теплую воду и т.д. К социальным осмысленным действиям человека можно отнести постройку жилищ или организацию рабочих мест с поддержанием в них определенных условий теплоизоляции, отопления или ох-

лаждения, использование для этого сервомеханизмов с различными видами энергии для своей работы.

Единственным источником сенсорной информации для осуществления этих сторон поведения и применения технических средств является субъективное ощущение тепла или холода, т.е. термического комфорта или дискомфорта. Эти ощущения возникают при раздражении тех же периферических терморцепторов, которые приводят к включению терморегуляторных вегетативных реакций.

Термические ощущения человека или животного именно в силу своей субъективности могут привести не только к «терморегуляторно» обоснованным, но и к преувеличенным или ошибочным действиям. Это может быть продемонстрировано двумя примерами. Один из них относится к применению одежды в качестве эффективного средства теплоизоляции.

В условиях холодного климата психологически люди стремятся к избыточному «утеплению» одежды. Ю.Н.Чусов (1972г.), специально исследовавший этот вопрос, указывает, что в его наблюдениях на Севере тепловое сопротивление одежды превышало величину, требуемую для сохранения теплового комфорта в естественных условиях быта и работы людей. Так, например, при температуре воздуха — 40°С, скорости его движения 3 м/с и средней величине энергозатрат человека 230-270ккал/ч расчетная величина должной теплоизоляции одежды должна была бы составлять 0,69ккал/м²/ч, а фактическая же величина - 0,78.

Однако избыточная одежда может в свою очередь, как это ни парадоксально, привести к охлаждению тела. Так, у тепло одетого человека температура кожи остается высокой (что и обеспечивает тепловой комфорт). Однако это же обуславливает большой температурный градиент: кожа — внешняя среда, что и приводит к постепенно увеличивающейся теплоотдаче в среду, так как в любой одежде режим адиабатичности (т.е. без притока или отдачи тепла) все же не создается. К тому же интенсивный кровоток в поверхностных тканях тела приводит к снижению их теплоизоляции. Таким образом в результате непрерывной теплопотери, не сопровождающейся ощущением холода, охлаждение тела может оказаться значительным. Компенсация теплопотерь запаздывает, и реакция усиленного термогенеза включается уже при нарушении теплового гомеостаза, когда температура «ядра» падает нередко до 35,5°С и возбуждаются глубокие терморцепторы.

Другой пример относится к эксперименту на животном и в нем речь идет не об осознанных ощущениях, а об условно-рефлекторных механизмах терморегуляции. Известен классический опыт, осуществленный в лаборатории К.М. Быкова (А.Д. Слоним, 1952г.) и заключав-

шийся в том, что животное (собака) приучается к условиям теплой комнаты. Через некоторое время обстановка опыта, особенности комнаты становятся условным раздражителем, вызывающим комплекс терморегуляторных реакций, препятствующих перегреву. Затем собака неожиданно приводится экспериментатором в ту же, но предварительно охлажденную комнату. Таким образом, условные раздражители сигнализируют о согревающем влиянии среды и включают механизмы усиленной теплоотдачи и ослабления термогенеза, в то время как безусловные термические сигналы указывают на охлаждающее влияние. Терморегуляция меняется неадекватно термическим условиям, что и может быть причиной нарушения теплового гомеостаза и патологических расстройств. Нетрудно представить себе аналогичную ситуацию для человека (например, при резком похолодании летом, когда терморегуляторные реакции перестроены на теплое время года, и т. д.).

Механизмы, способствующие поддержанию теплового гомеостаза, обеспечивают адаптацию организма к термическим влияниям среды. В условиях острого охлаждения тела, как это мы увидим далее, типичным нейрогуморальным сдвигом служит повышение тонуса симпато-адреналовой системы с освобождением катехоламинов. Это начальное звено механизма секреции стрессорных гормонов коры надпочечников, но вместе с тем выделение катехоламинов имеет прямое терморегуляторное значение; оно обеспечивает термостатическую функцию — усиление термогенеза, а также ограничение теплоотдачи в окружающую среду путем сужения периферических сосудов, снижения температуры тканей.

Адаптация к охлаждению «симпато-адреналового» типа наблюдается в районах умеренного климатического пояса при остром охлаждении и у лиц, не акклиматизированных к холодному климату и переселившихся из других, более теплых областей нашей планеты (например, у зимовщиков, живущих или совершающих длительные переходы в Арктике и Антарктике в условиях холодной погоды). Такой тип реагирования описан и у рабочих открытыхстроек, проводящих в условиях охлаждающего микроклимата значительную часть времени.

Описанный тип терморегуляции наблюдается у значительных контингентов населения земного шара — аборигенов внутренних районов Австралии, жителей Огненной Земли, бушменов пустыни Калахари.

Одним из важных признаков такой адаптации служит снижение теплосодержания оболочки тела. По данным ряда авторов, у бушменов в ночное время при низкой внешней температуре наблюдается падение температуры кожи и отсутствуют существенные отклонения основного обмена от нормы. Снижение кожной температуры приводит

к уменьшению теплосодержания оболочки тела наиболее близкий к коже слой ткани толщиной 1 см составляет уже около 20% массы тела, т. е. около 15 кг). Утраченное тепло в этих условиях компенсируется нагреванием тела днем за счет внешней температуры или усиленной работы, а также согревания теплом костров, вокруг которых эти люди спят ночью.

Адаптация, состоящая в снижении теплосодержания оболочки тела, сказывается на ее некоторых функциях. Например, отмечается понижение болевой чувствительности кожных покровов, повышение порогов охлаждения, вызывающих пробуждение от сна ночью (по сравнению с контрольными наблюдениями над европейцами, не адаптированными к охлаждению).

Социально-биологическое значение приспособления к низким температурам, при котором теплосодержанием «оболочки» жертвуется ради сохранения теплового гомеостаза «ядра» тела, обусловлено особенностями жизни этих народов, находящихся на низких ступенях материальной культуры. Вследствие неблагоприятных социальных условий они вынуждены переносить если не голодание, то во всяком случае значительное ограничение питания в условиях холодного климата и микроклимата (ночью). Приспособительная реакция повышения термогенеза, позволяющая поддерживать высокую температуру и «ядра» и «оболочки», неизбежно связанная с повышенным распадом энергетических ресурсов и необходимостью их восполнения за счет пищевых веществ, не может быть вполне оптимальной. Поэтому адаптация к охлаждению происходит не путем усиления теплопродукции, а главным образом за счет снижения теплосодержания поверхностных тканей тела. Этот последний эффект связан с уменьшением кровообращения в тканях и, следовательно, снижением их теплопроводности, а также и с уменьшением в них интенсивности обмена веществ и энергии. Внутренние органы и мозг оказываются как бы окруженными достаточно толстым теплоизоляционным слоем, что сохраняет тепловой гомеостаз в этих органах.

1.4. Собственные исследования теплового гомеостаза человека и определение его роли в системных метаболических и гемодинамических реакциях, инициирующих механизмы пароксизмальных состояний.

Анализ предшествующих работ и формул

$$\Phi_{ai} = \rho_b \cdot C_b \cdot K_{ai} \cdot T_b$$

для артериальной крови,

$$\Phi_{vi} = \rho_b \cdot C_b \cdot K_{vi} \cdot FLviTi$$

для венозной крови послужил основой для более детального изучения показателей температуры сонных артерий (слева и справа), подмышечных артерий (слева и справа), абдоминальной области и установление их значения в формировании вегетативной пароксизмальной реактивности организма с энергетических позиций обеспечения главных метаболических путей жизнедеятельности и активности тромбин-плазминовой системы. Ферменты, способные осуществлять гидролиз фибриногена, находятся в поджелудочной железе, некоторых клетках крови и тканях внутренних органов. Плазминовый протеолиз фибриногена - главный путь гидролиза этих белков до аминокислот и пептидов (веществ с определённой молекулярной массой от 20 000 до 80 000). Количество образующихся промежуточных продуктов расщепления фибриногена (ПРФ) непостоянно и велико. Определение ПРФ можно использовать для диагностики некоторых патологических пароксизмальных состояний. При этом нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и желудка играют важную роль в развитии вегетативных пароксизмальных состояний и гемодинамических реакциях, связанных с ПРФ. Количество ПРФ взаимосвязано с K_{ai} и K_{vi} по своей структурно-функциональной организации являются носителями информации энергетических аспектов химической термодинамики и отражают условия их самопроизвольного течения. При этом регуляторные системы организма обмениваются с окружающей средой, энергией и массой. Возникающие при этом термодинамические характеристики (a_1) зависят от количества вещества, его фазового состояния и складываются при сложении однородных компонентов с включением объема (V), массы (m), количества вещества (n), энергии (Σ) (144, 145, 148, 151, 152, 156, 157).

Компоненты системы определяют состояние вещества – T , P и n , т.е. температуру, давление и количества вещества. Остальные характеристики зависят от этих трех параметров и определяют функции состояния.

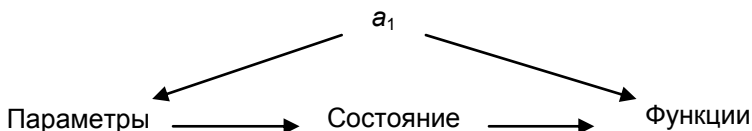


Рис.1. 1. Формирование состояния в зависимости от параметров и функций

Возникающая термодинамическая система включает термодинамические процессы, основанные на взаимодействии организма с окружающей средой (атмосферное давление, содержание азота в атмосфере, содержание кислорода в атмосфере, содержание углекислого газа и инертных газов). Возникающие состояния бывают равновесными или переходными, взаимосвязанными с процессами обратимых и необратимых реакций. Всякое изменение параметров состояния (т.е. переход системы из одного состояния в другое) есть термодинамический процесс, который может быть обусловлен воздействием различных факторов внешней среды (звук, действие химических факторов, физических факторов) с последующим выведением системы из равновесного состояния с изменением температуры. Последняя определяется химической реакцией – функцией состояния, получившей название закона Гесса. Теплота химической реакции (при постоянном давлении или при постоянном объеме) не зависит от пути процесса, а определяется только начальным и конечным состоянием системы. В случае параллельных цепей реакций:

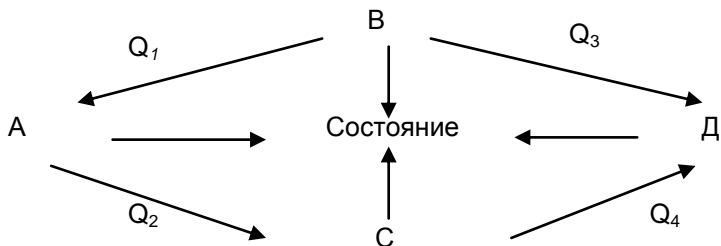
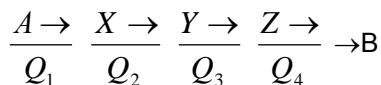


Рис.1. 2. Взаимосвязь независимости хода реакций и формирование состояния

Согласно закону $Q_1 + Q_2 = Q_3 + Q_4$, при последовательном ходе реакций:



При сопоставлении с непосредственным превращением $A \xrightarrow{Q_0} B$ вновь получаем две параллельные цепи (где одна цепь представлена только одной реакцией) и по аналогии можем записать $Q_0 = Q_1 + \dots + Q_4$.

Составляющие взаимосвязаны с тремя величинами - $\Delta\Sigma$ (изменение внутренней энергии), работой W и теплотой Q . $\Delta\Sigma$ – внутренняя энергия системы, определяемая совокупностью теплового движения молекул, внутримолекулярной энергией и энергией межмолекулярных взаимодействий. Абсолютное значение этой величины неизвестны. Что же касается теплоты и работы, то это две единственные формы передачи энергии от системы к внешней среде и обратно. При этом работа – такой переход одной формы энергии в другую (в т.ч. и в тепловую), который сопровождается преодолением некоего сопротивления, определяемого производимой работой – электрической, химической, осмотической, возникающей в системе по отношению к внешней среде. В этом случае $\Delta\Sigma = Q + W$.

Человеческий организм можно рассматривать как кибернетическую сумму клеток. Клетка, в свою очередь, имеет кровоснабжение, состоящее из системы притока, оттока крови и лимфатической системы. Для регуляции адекватного кровоснабжения клетка имеет в своем распоряжении ряд субсистем, зарождающих энтропию и на уровне которых протекают в течение жизни индивида необратимые процессы, обусловленные энтальпией: $H \equiv E + PV$. Особенность энтальпии состоит в том, что она всегда является функцией состояния и взаимосвязана с параметрами P , V и функцией E состояния.

Следовательно, $\Delta H = H_2 - H_1$ во всех процессах (как и ΔE) зависят только от начального и конечного состояний: $\Delta H = H_2 - H_1$.

где H_2 и H_1 – энтальпии этих состояний.

Для изобарного процесса, протекающего в условиях атмосферного давления, изменение энтальпии равно теплоте:

$$\Delta H = \Delta E + PV = Q_p$$

Поэтому теплоту реакций можно находить по разности энтальпии продуктов и реагентов:

$$Q_p = \Delta H = \sum H_{\text{прод}} - \sum H_{\text{реаг}} \quad (1.9.)$$

Пусть данная разность положительная, т.е. образуются более теплоемкие вещества. Тогда при нагревании системы все большая часть теплоты должна как бы оставаться в продуктах реакции, а время стабилизации измеряемых температур в вышеуказанных точках увеличивается. Следовательно, выделение теплоты в реакции уменьшается, а это значит, что величина ΔH возрастает – например, с 200 кДж/моль до 100 кДж/моль. Аналогично, если $\Delta C_p < 0$, то образуются менее теплоемкие вещества: при нагревании они поглощают меньше теплоты, чем реагенты, отчего больше теплоты выделяется в ходе реакции, а величина $\Delta H_{\text{рц}}^0$ уменьшается. При этом время стабилизации температурных показателей уменьшается.

По крайней мере, две из subsystemов клеток обуславливают развитие положительной энтропии:

- энзиматическая subsystemа, которая в сети метаболических линий анаболизма — катаболизма имеет хотя бы по одной необратимой узловой точке на каждом из основных путей (например, превращение пировиноградной кислоты в активный ацетат);
- оболочковая subsystemа, которая уже более десятилетия стала моделью биологической системы, в которой происходят термодинамические необратимые процессы (Katchalsky). Расчеты необратимости основаны на следующем ключевом положении: изменение энтропии измеряется приведенной теплотой обратимого процесса, связывающего соответствующие состояния системы.

$$dS = \frac{\delta Q_{\text{обр}}}{T}, \text{ или } TdS = \Delta Q_{\text{обр}} \quad (1.10.)$$

Соотношения (1.10.) основываются на следующих факторах:

1. Приведенная теплота обратимого микропроцесса $\delta Q_{\text{обр}}/T$ в отличие от просто теплоты δQ является функцией состояния, и не зависят от способа перехода из одного состояния в другое.
2. Функция, измеряемая данной величиной, в необратимых процессах в изолированных системах всегда возрастает,

а, значит, является критерием самопроизвольности процесса.

3. Одновременно эта функция непосредственно связана с числом микросостояний, возможных в системе, т.е. характеризует меру ее энергетического беспорядка. Отсюда следует, что величиной $\delta Q_{обр}/T$ измеряется изменение именно энтропии.

Все естественные процессы представляют собой динамическую последовательность состояний равновесия, обусловленных ходом окислительных и восстановительных реакций. Вся материальная феноменология находится в состоянии устойчивой непрерывности взаимодействия клеточного состава крови на уровне микроциркуляторного звена кровообращения, а ее обратимый аспект представляет собой лишь временное рассмотрение момента встречи между процессами, которые фактически протекают необратимым образом. При этом возникающие структурно-функциональные изменения клеток и микроциркуляторного русла являются реактивными, т.е. обусловленными не только закономерностями течения процесса жизнедеятельности, но и ответом организма на влияние окружающей среды в данный момент, путем воздействия газового состава атмосферы, атмосферного давления, давления кислорода в атмосфере на организм. Эти воздействия приводят к изменениям хода окислительных и восстановительных реакций, которые определяют распад и синтез веществ. Кровь и лимфа с их клеточными элементами и наличием лизосом, содержащих кислые гидролазы (КГ) и щелочные фосфотазы, являются разновидностью внутренней среды, где в циклическом процессе результирующей является изменение любой функции состояния, зависящей от рН среды, очевидно, должно равняться 0 - цикл Карно, который включает 4 обратимые стадии (см. рис.1.3.) перехода вещества из одного агрегатного состояния в другое с формированием рН среды:

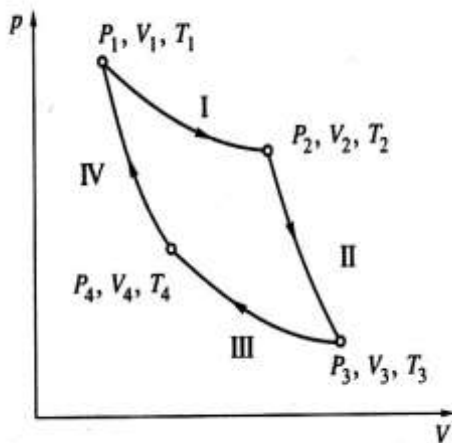


Рис.1.3.

1) изотермическое расширение газа от V_1 до V_2 при температуре T_1 ; поглощается теплота Q_1 ;

2) адиабатическое расширение от V_2 до V_3 (при этом $Q = 0$, а температура снижается от T_1 до T_2);

3) изотермическое сжатие от V_3 до V_4 при температуре T_2 ; отдается теплота Q_2 ;

4) адиабатическое сжатие от V_4 до V_1 (вновь $Q = 0$, а температура увеличивается до T_1)

Адиабатическими называются процессы, в которых исключен теплообмен системы с окружающей средой. Исходя из свойств адиабатических процессов, можно доказать, что:

$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{V_3}{V_4} \text{ откуда } Q_2 = -RT_2 \ln \frac{V_2}{V_1} \quad (1.11.)$$

Для сохранения постоянства довольно жестких констант этих механизмов в регуляции рН среды и сохранения определенной активности ТПС организм располагает определенными механизмами регуляции, осуществляемыми костным мозгом, который изменяет свою активность и определяет клеточный состав крови, в зависимости от микроокружения, взаимосвязанного с рН среды, температурой. Масса ко-

стного мозга составляет 4 – 6% от массы тела (Чертков И.А., Фриденштейн А.Я., 1977г.; Козинецг.И., 1980г.). В среднем у человека в день образуется $20 \cdot 10^9$ лимфоцитов, $200 \cdot 10^9$ эритроцитов, $120 \cdot 10^9$ гранулоцитов (Козинецг.И., 1983г.). Митотический индекс в группе миелобласта составляет 25‰, промиелоцитов - 15‰, миелоцитов - 10‰ (Козинецг.И., 1980г.).

Система кроветворения по данным Марачева и соавторов (1983г.) зависит от температуры. По их данным под влиянием холода суточный эритропоэз увеличивается в 1,5 раза, но при этом продолжительность жизни эритроцитов снижается в 2,5 раза. Продолжая эти работы, Малыхин и соавторы установили, что изменения периферического состава крови зависит от температурных показателей, прежде всего абдоминальной области, принимающей участие в регуляции остаточного азота, полипептидов, поступающих в кровь из желудочно – кишечного тракта при переваривании белков. Количество полипептидов взаимосвязано с функциональным состоянием желудка и печени, участвующих в регуляции ТПС. Существенное значение при этом имеет время стабилизации температурных показателей (Малыхин А.В. и соавторы: Патент Украины «Способ оценки расстройств гемодинамики» №22161, 1998г.; Патент Украины №3028 А61В5/02 Бюллетень №10 от 15.10.2004 «Способ диагностики вегето-сосудистых пароксизмов»; Патент Украины №3546 А61В5/02 Бюллетень №11 от 15.11.2004 «Процесс неинвазивного определения показателей гомеостаза объекта биосреды»). Время стабилизации температурных показателей абдоминальной области колеблется от 180 до 720 сек. Эти показатели, взятые по отношению к коэффициенту растворимости кислорода, отражают функциональное состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, которое оценивалось двумя методами: а) по дыхательному тесту с ^{13}C -октановой кислотой (188, 285, 328), который отражает зависимость развития заболеваний желудочно-кишечного тракта от наличия бактерий *Helicobacter pylori*; б) с помощью аппаратно – программного комплекса А.В.Малыхина, основанного на анализе температурных показателей активных точек в ходе биохимических, биофизических преобразований в системе кровообращения внутренних органов.

Протекая в виде элементарного превращения, любая система прибегает к обмену с окружающей средой определенного количества тепла $Q_{\text{вн}}$; вследствие этого система изменяет свою энтропию S , согласно следующему соотношению:

$$ds \geq \frac{Q_{el}}{T} \quad (1.12.)$$

в котором T — абсолютная температура.

В случае процесса, считаемого обратимым, соотношение (1.12) принимает следующий вид:

$$TdS - Q_{el} = 0 \quad (1.13.)$$

то есть, в обратимом процессе количество тепла, обмененного с внешней средой равно с вариацией энтропии данной системы.

В отличие от обратимых, во время необратимых процессов количество обмененного тепла с внешней средой меньше, чем энтропия система, осуществляя истинное неравенство:

$$TdS - Q_{el} > 0 \quad (1.14.)$$

или

$$TdS > Q_{el} \quad (1.15.)$$

Следовательно, при необратимом процессе, вариация энтропии превосходит количество обмененного с внешней средой тепла.

Результат разницы из соотношения (1.13.) обозначаемый \bar{Q}_{el} называется количеством некомпенсированного тепла и отмечает, насколько вариация энтропии системы превышает количество тепла Q_{el} обмененного с внешней средой, регулируемой ВНС (55, 57, 68, 69, 84, 108, 119, 121). Применяя это обозначение, соотношение (1.13.) принимает следующий вид:

$$TsS - Q_{el} = \bar{Q}_{el} \quad (1.16.)$$

Принимая во внимание соотношение [5], получаем следующее:

$$dS = \frac{Q_{el}}{T} + \frac{\bar{Q}_{el}}{T} \quad (1.17.)$$

В вышеуказанном соотношении пропорция Q_{el}/T представляет собой обменную энтропию системы с внешней средой dS_e а \bar{Q}_{el}/T — вариацию внутренней энтропии dS_i ; следовательно, соотношение (1.16.) можно написать в следующей форме:

$$dS = dS_e + dS_i \quad (1.18.)$$

а соотношение (1.14.) — в форме:

$$dS > dS_e \quad (1.19.)$$

и, следовательно:

$$dS_i > 0 \quad (1.20.)$$

Соотношение (1.20.) выражает действительность, а именно то, что во время необратимого процесса внутренняя энтропия системы и ее внешней среды (в ее целом) повышается или, иначе говоря, необратимые процессы обуславливают развитие энтропии в системе (33, 34, 35, 53, 56, 73).

Термодинамика необратимых процессов отрицает подобное упрощенческое развертывание событий и взамен этого предлагает теорию связанных между собой процессов, согласно которой в одном и том же месте могут протекать несколько соединенных между собой процессов (некоторые из которых могут утратить энтропию), при условии, чтобы они происходили одновременно, по крайней мере с одним необратимым процессом, обуславливающим энтропию и таким образом, чтобы общая вариация dS_i оставалась положительной в соответствующем месте.

Обратимые процессы, связанные с одним или с несколькими необратимыми процессами, называемыми связывающими процессами — система кроветворения и система периферического состава крови, реологические свойства которой определяются активностью ТПС, имеют место повсюду в человеческом организме (например, возникающие при этом осмотические градиенты перехода воды связаны с куплирующим, необратимым процессом прохождения через оболочку иона **Na**), сопровождаются термодинамическими силами **X**, градиенты некоторых интенсивных величин, обуславливающих необратимые процессы в соответствующей термодинамической системе (например, градиенты температуры, химических потенциалов, механических сил какого-либо фактора и т.д.). Термодинамические силы характеризуют-

ся J , скоростью вариаций некоторых экстенсивных величин, обусловленных термодинамическими силами (например, энергия в ее различных формах проявления), проявляющихся в регуляции обмена электролитов натрия и калия. Основным минералокортикоидом является альдостерон, который стимулирует реабсорбцию натрия канальцами почек из первичной мочи, при этом теряются с мочой ионы калия и водорода. При этом в результате ряда процессов ферментативного характера из холестерина образуются в различных слоях коры надпочечников три основные группы кортикостероидов, относящихся к химическим соединениям, способным вызывать в чувствительных к ним органам и тканям специфические изменения активности ТПС.

Упомянутые три группы веществ близки друг к другу по своим функциям. Выработка этих веществ подчинена в своей деятельности центральной нервной системе.

Исходя из свойств адиабатических процессов количество альдостерона в биологических жидкостях равно примерно 0,2мкг гормона, а средние величины экскреции с мочой метаболита составляют $9,82 \pm 1,34$ мкг за сутки.

Биосинтез стероидных гормонов представлен на рис.1.4.

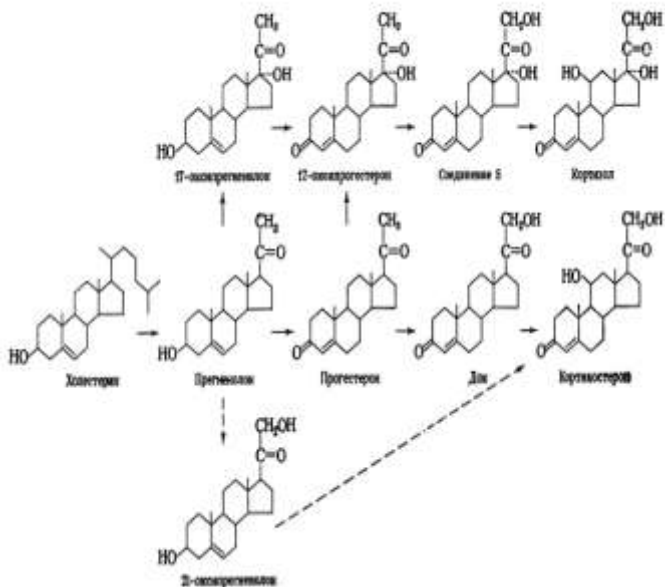


Рис. 1.4. Биосинтез стероидных гормонов на основе цикла Карно

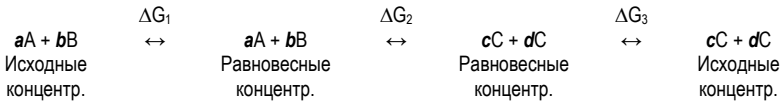
$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{V_3}{V_4} \text{ откуда } Q_2 = -RT_2 \ln \frac{V_2}{V_1} = \frac{C_{алдк}}{C_{алдм}} = 0,022$$

Механизмы термодинамически обратимых процессов взаимосвязаны с фазовыми переходами, выражающимися в концентрации растворенных веществ, обуславливающих производную энергии Гиббса по количеству соответствующего вещества. Если первое слагаемое энергии Гиббса равно 0, то изменение этой энергии обусловлено только изменением энтропии системы:

$$\Delta H_{осм} = Q_p^{осм} = 0; \Delta G_{осм} = -T\Delta S_{осм} \quad (1.21.)$$

Эти процессы совершаются путем разбавления или концентрирования вещества вследствие изменения содержания растворителя в ходе переноса вещества через границу, разделяющую две среды с разными и постоянными концентрациями этого вещества. При этом совокупность растворенного вещества в обоих отсеках – закрытая система, так что критерием самопроизвольности переноса веществ через границу является энергия Гиббса (при T и $P = const$).

Основной задачей центрального управления неспецифических лимбикоретикулярных систем головного мозга является контроль системы химической реакции (изменение энергии Гиббса в реакции $\Delta G_{рц}$). Эти реакции обусловлены энергией перехода n_x молей вещества от существующей концентрации к равновесной. Рассматриваемую реакцию можно разбить на три стадии:



В этом случае энергию Гиббса можно записать для каждой стадии:

$$\Delta G_1 = \sum \Delta G_{осм}(реагенты) = -\sum v_i RT \ln \frac{Cx_i}{[X]_i} \quad (1.22.)$$

Считается, что система находится в состоянии фазового равновесия относительно i -го компонента, если не происходит результирующее перемещение данного компонента из одной фазы в другую..

Равновесие может быть динамическим : отдельные молекулы вещества могут переходить из одной фазы в другую, но количество переходов «туда и обратно» (в единицу времени) одинаково. Гетерогенные системы, каковой является кровь, имеют фазовое равновесие, если между фазами существуют следующие виды равновесий: термическое (равенство температур), механическое (равенство давлений) и химическое (в отношении каждого компонента). При условии термического и механического равновесий система находится при постоянном давлении и температуре. Тогда термодинамическим потенциалом в этой системе является энергия Гиббса. Если в системе происходит перемещение некоторого количества dn_i компонента Y_i из фазы α в фазу β , то изменение энергии каждой фазы таково:

$$dG(\alpha) = -\mu(\alpha)dn_i, \quad dG(\beta) = \mu(\beta)dn_i \quad (1.23.)$$

Эти процессы обеспечиваются в организме взаимодействием гипоталамуса, воспринимающего стимулы посредством комплекса эритроцит-гемоглобин и тормозящих факторов (станинов, передающих эти сигналы посредством обмена калия, натрия, аммиака, хлора, сернистых соединений под влиянием сегменто-ядерных нейтрофилов) (38, 64, 65, 76, 90, 96, 107, 121, 129, 149, 161).

Допустим, что μ_i^a определяется просто концентрацией вещества Y_i в фазе α . Тогда в качестве $\int(\mu_i^a)$ можно взять молярные доли X_i и записать для фазы α уравнение связи:

$$\sum_i X_i^a = 1 \quad (1.24.)$$

В случае, если одна из фаз – смесь газов, то в качестве $\int(\mu_i^a)$ берем парциальное давление каждого газа и записываем для фазы α :

$$\sum_i p_i^a = p^a \quad (1.25.)$$

Изменения условий кровообращения сопровождаются изменениями периферического клеточного состава крови и активностью ТПС. Возникающий каскад химических реакций как внутри клеток, так и на уровне микроциркуляторного русла внутренних органов сопровождается изменениями показателей температур активных точек организма,

меняющихся в зависимости от функционального состояния организма (сон, покой, физическая нагрузка). Эти механизмы направлены на регуляцию соответствия гемодинамики и метаболизма, определяемой количеством информации, взаимосвязанной с изменениями временных интервалов, определяемых по данным термометрии пяти активных точек.

Таблица 1.1
Сравнительная характеристика некоторых определяемых фазовых показателей хронокардиометрии

Фазовые показатели	Здоровые – состояние покоя	Умеренная нагрузка	Субмаксимальная нагрузка	Отдых	Факторы		
					психогенные	биологические	физические
С, с	0,843	0,802	0,832	0,829	<u>0,827</u> 0,822	<u>0,812</u> 0,816	0,668
Ас, с	<u>0,056±0,00</u> <u>2</u> 0,068±0,00 2	<u>0,058±0,00</u> <u>3</u> 0,070±0,00 3	<u>0,058±0,00</u> <u>3</u> 0,071±0,00 3	<u>0,057±0,00</u> <u>1</u> 0,073±0,00 1	<u>0,056±0,00</u> <u>3</u> 0,069±0,00 2	<u>0,071±0,00</u> <u>3</u> 0,064±0,00 3	<u>0,069±0,00</u> <u>3</u> 0,067±0,00 3
IS, с	<u>0,031±0,00</u> <u>2</u> 0,028±0,00 1	<u>0,044±0,00</u> <u>4</u> 0,039±0,00 4	0,049±0,00 3 0,032±0,00 3	<u>0,044±0,00</u> <u>1</u> 0,033±0,00 1	<u>0,033±0,00</u> <u>4</u> 0,030±0,00 3	<u>0,029±0,00</u> <u>2</u> 0,036±0,00 2	<u>0,011±0,00</u> <u>2</u> 0,22±0,002
Т, с	<u>0,087±0,00</u> <u>3</u> 0,096±0,00 3	<u>0,102±0,00</u> <u>4</u> 0,109±0,00 4	<u>0,107±0,00</u> <u>3</u> 0,103±0,00 3	<u>0,101±0,00</u> <u>1</u> 0,106±0,00 2	<u>0,089±0,00</u> <u>4</u> 0,099±0,00 3	<u>0,100±0,00</u> <u>3</u> 0,100±0,00 3	<u>0,080±0,00</u> <u>3</u> <u>0,089±0,00</u> 3
Е, с	<u>0,249±0,00</u> <u>4</u> 0,270±0,00 3	<u>0,233±0,00</u> <u>5</u> 0,254±0,00 6	<u>0,238±0,00</u> <u>4</u> 0,261±0,00 4	<u>0,253±0,00</u> <u>3</u> 0,265±0,00 3	<u>0,251±0,00</u> <u>4</u> 0,269±0,00 4	<u>0,244±0,00</u> <u>2</u> 0,271±0,00 3	<u>0,248±0,00</u> <u>6</u> 0,246±0,00 7
S _m , с	<u>0,280±0,00</u> <u>4</u> 0,298±0,00 4	<u>0,277±0,00</u> <u>4</u> 0,293±0,00 5	<u>0,287±0,00</u> <u>5</u> 0,293±0,00 5	<u>0,297±0,00</u> <u>4</u> 0,298±0,00 3	<u>0,284±0,00</u> <u>6</u> 0,299±0,00 5	<u>0,273±0,00</u> <u>3</u> 0,307±0,00 5	<u>0,259±0,00</u> <u>7</u> 0,268±0,00 7
ВСП, %	<u>88,9</u> 90,6	<u>84,1</u> 86,7	<u>82,9</u> 89,1	<u>85,2</u> 88,9	<u>88,4</u> 90,0	<u>89,4</u> 88,3	<u>95,8</u> 91,8

Примечание: АС – фаза асинхронного сокращения; IS – фаза изометрического сокращения; Т – период напряжения; Е – период изгнания; S_m – механическая систола; ВСП – внутрисистолический показатель. В числителе – параметры левого желудочка, в знаменателе – правого.

Известно, что под информацией следует понимать не количество сведений относительно какого-либо явления, а меру устранения энтропии, т.е. меру устранения неизвестности относительно данного явления (т.е. значение температуры активных точек и их значение в регуляции клеточного состава крови и активности ТПС, значение газового состава атмосферы по отношению к количеству эритроцитов и гемоглобина (X_1), сегменто - ядерных нейтрофилов (X_2), количеству лимфоцитов (X_3), количеству моноцитов (X_4), количеству палочко-ядерных нейтрофилов (X_5), общему количеству лейкоцитов (X_6), концентрации натрия в плазме (X_7), суточному выделению натрия в *мэке/л* на килограмм веса (X_8).

Таким образом, при расчете показателей на единицу массы тела в зависимости от динамики температурных показателей и времени их стабилизации нам становится известно количество информации, если вычисляется количество энтропии, или неизвестности, устраненной в результате получения какого-либо сигнала, или определения какой-либо величины. Количество информации или энтропии практически вычисляется по формуле К.Шеннона и Н.Винера:

$$H = - \sum_{i=1}^K p_i \log_2 p_i \quad (1.26.)$$

В этой формуле H означает количество информации или устраненной энтропии, выраженной в бит; \sum - знак суммы показателей температур вышеуказанных точек; p_i - вероятность появления определенной варианты данной величины (элемента клеточного состава крови); \log_2 - знак логарифма по основанию два; K - число вариантов, или группировок данной величины. Максимальное количество информации получается в тех случаях, когда вероятность появления всех вариантов одинакова. В таком случае формула (1.26.) принимает следующий вид:

$$H = - \log_2 \frac{1}{k} \quad (1.27.)$$

Естественно, согласно формуле (26), максимальное количество информации, полученной от какого-либо множества вариантов, распределенных на группы, зависит исключительно от количества групп K (отношение $T_{абд} \text{ к } T_{сл}$; $T_{абд} \text{ к } T_{сл}$; $T_{абд} \text{ к } T_{пл}$; $T_{абд} \text{ к } T_{пл}$ их отношение к атмосферному давлению и газовому составу атмосферы).

Распределяя данные о 1107 больных на большие интервалы (всего 9), максимальное количество информации, приходящееся на один интервал, остается постоянным и равно:

$$H = -\log_2 \frac{1}{9} = \log_2 9 = 3,18 \leftrightarrow \frac{CN}{C_{O_2}} \cdot \frac{P_{атм}}{P_{O_2}} \cdot \sum_{T_{общ}-T_{абд}}^{T_{общ}} \quad (1.28.)$$

где,

- CN — концентрация азота атмосферы,
- C_{O₂} — концентрация кислорода атмосферы,
- P_{атм} — атмосферное давление,
- P_{O₂} — давление кислорода в атмосфере
- T_{общ} — суммарный показатель пяти точек,
- T_{абд} — показатель абдоминальной температуры.

В случае, если учитывается не число интервалов, а каждая варианта, тогда количество информации, приходящееся на одну, равно в нашем случае:

$$H = -\log_2 \frac{1}{k} = -\log_2 \frac{1}{1107} = \log_2 \cdot \sum_{общ} = 6,65 \quad (1.29.)$$

При совместном распределении двух совокупностей вариант, как это нам приходилось делать при анализе корреляции между показателями гомеостаза (взятыми попарно), можно вычислить и среднюю информацию, соответственно одной клетки корреляционной решетки согласно формуле:

$$H(xy) = -\sum_{ij}^k pij \log_2 pij \quad (1.30.)$$

В данной формуле pij означает вероятность появления варианты в клетке, находящейся на перекрестке ряда №i и столбца №j.

При помощи вышеизложенных формул можно вычислить функцию T, которая на языке теории информации является мерой внутреннего ограничения, а по теории корреляции отражает меру связи или корреляции между совокупностями. Эта функция имеет следующий вид:

$$T(xy) = H(x) + H(y) - H(xy) \quad (1.31.)$$

По отношению к коэффициенту и другим показателям корреляции она имеет два существенных преимущества: 1) является самостоятельной, т. е. равна нулю, тогда и лишь тогда, когда между совокупностями нет никакой связи; 2) ее величина не зависит от группировки.

Таблица 1.2. отражает меру связи или корреляцию между совокупностями.

Согласно таблице 1.2., количество информации на каждую единицу всех выборок, совместно распределенных попарно, не достигает максимальной величины. Это объясняется неодинаковыми вероятностями попадания вариант в различные из девяти интервалов группировки. Вообще максимальная величина не превосходит 3бит, а минимальная равна 1,790. Как и следовало ожидать, средняя информация при совокупном распределении достигает больших величин — 5,290 (минимальная – 3,339). Интересно отметить, что малые величины функции $T(xy)$ представляют собой показатель связи между сравниваемыми совокупностями и, следовательно, являются аналогом показателя корреляции. Обнаруживается даже некоторое соответствие в величинах. Например, самый большой коэффициент линейной корреляции – это коэффициент корреляции между объемом внеклеточной воды и количеством натрия на килограмм веса ($r = 0,963$). Ему соответствует и самая большая величина $T(xy)$. В данном случае она равна 1,836бит. В то же время, по нашим данным, показатели корреляции и связи являются менее достоверными, чем $T(xy)$ - показателями связи между сравниваемыми совокупностями.

Из данных нашего исследования, приведенных в таблице 1.2., видно, что функция $T(xy)$ ни в одном случае не равна нулю, и, стало быть, между всеми изучаемыми попарно взятыми показателями имеется связь. Эта же функция, согласно данным Pierce (1967г.), позволяет рассчитывать скорость передачи информации от входа до выхода системы, выраженную в бит на секунду (бит/с) При совокупном распределении двух выборок одну из них можно считать входом системы, другую — выходом. В данном случае на входе подается сигнал величиной 2,876 бит. Из них на выходе остается только 0,444. Соотношение информационных значений активности ТПС на входе и выходе системы определяется корреляционными показателями изучаемых активных точек.

Таблица 1.2.

Корреляция между температурными показателями (показатели пяти точек $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ - отношение показателей подмышечных

областей к Табд, $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ – отношение абдоминальной температуры к суммарной минус показатель суммы каротидных температур)

Коррелирующий показатель	H(x)	H(y)	H(xy)	T(xy)
$X_1=y$ $X_2=x$	1,890	2,887	4,440	0,337
$X_1=y$ $X_3=x$	2,804	2,695	5,087	0,412
$X_1=y$ $X_4=x$	2,802	2,710	5,001	0,511
$X_1=y$ $X_5=x$	2,488	2,687	3,339	1,836
$X_1=y$ $X_6=x$	2,446	2,875	4,877	0,444
$X_1=y$ $X_7=x$	2,535	2,724	4,752	0,507
$X_1=y$ $X_8=x$	2,905	2,687	5,094	0,498
$X_3=y$ $X_2=x$	1,916	2,583	4,124	0,375
$X_4=y$ $X_2=x$	1,868	2,861	4,320	0,409
$X_5=y$ $X_2=x$	1,880	2,830	4,414	0,296
$X_2=y$ $X_6=x$	2,494	1,857	4,112	0,239
$X_2=y$ $X_7=x$	2,448	1,846	3,999	0,297
$X_2=y$ $X_6=x$	3,856	1,790	4,387	0,259
$X_4=y$ $X_3=x$	2,820	2,741	5,225	0,336
$X_3=y$ $X_6=x$	2,576	2,776	4,964	0,388
$X_3=y$ $X_6=x$	2,493	2,803	4,878	0,418
$X_3=y$ $X_7=x$	2,415	2,803	4,778	0,440
$X_3=y$ $X_8=x$	2,953	2,813	5,290	0,476
$X_4=y$ $X_5=x$	2,759	2,802	5,258	0,303
$X_4=y$ $X_6=x$	2,866	2,752	5,215	0,403
$X_4=y$ $X_7=x$	2,557	2,821	4,928	0,459
$X_4=y$ $X_6=x$	2,848	2,755	5,275	0,328
$X_5=y$ $X_6=x$	2,502	2,576	4,768	0,310

Коррелирующий показатель	H(x)	H(y)	H(xy)	T(xy)
X ₅ =y X ₇ =x	2,345	2,549	4,462	0,432
X ₅ =y X ₆ =x	2,936	2,576	5,051	0,461
X ₇ =y X ₆ =x	2,489	2,365	4,546	0,308
X ₆ =y X ₈ =x	2,914	2,512	4,806	0,620
X ₈ =y X ₇ =x	2,526	2,922	4,622	0,826

Нами было ранее доказано, что коэффициенты множественной корреляции возрастают по отношению к простому коэффициенту и вызываются изменениями температурных показателей, взаимосвязанных с количественным составом периферической крови и активностью ТПС.

Имеющиеся в нашем распоряжении данные позволяют утверждать приложимость понятия канала передачи информации к анализу взаимосвязи показателей вегетативного гомеостаза, реализованного в системе ТПС. Такое же значение имеет понятие меры потери информации или ненадежности канала связи (взаимосвязь между количественными параметрами и временем их стабилизации). Эту величину можно вычислить по следующим двум формулам:

$$Hx(y)=H(xy)-H(x) \quad (1.32.)$$

$$Hy(x)=H(xy)-H(y) \quad (1.33.)$$

В таблице 1.2. приведена разница в величинах информации каждой совокупности в отдельности, величины ненадежности каналов связи и скорость передачи информации на выходе системы T(xy). Выборки брались попарно и поочередно менялись местами (первый раз выборка считалась входом, второй раз - выходом).

Это видно из различных величин потери информации в процессе ее передачи (в первом случае 1,553 бит, во втором — 2,550 бит). Следовательно, различна величина помех, и в связи с этим различно и влияние побочных факторов.

Таблица 1.3.

Корреляция между совокупностями, поочередная смена выборок (первый раз выборка считалась входом, второй раз – выходом)

Коррелирующий показатель	H(x)-H(y)	Hy(x)	Hx(y)	T(xy)
1	2	3	4	5

Коррелирующий показатель	$H(x)-H(y)$	$H_y(x)$	$H_x(y)$	$T(xy)$
$X_1=y$ $X_2=x$	0,997	1,553	2,550	0,337
$X_1=y$ $X_3=x$	0,109	2,392	2,283	0,412
$X_1=y$ $X_4=x$	0,092	2,291	2,199	0,511
$X_1=y$ $X_5=x$	0,199	0,652	0,851	1,836
$X_1=y$ $X_6=x$	0,429	2,002	2,431	0,444
$X_1=y$ $X_7=x$	0,189	2,028	2,217	0,507
$X_1=y$ $X_8=x$	0,222	2,407	2,189	0,498
$X_3=y$ $X_2=x$	0,667	1,541	2,208	0,375
$X_4=y$ $X_2=x$	0,993	1,459	2,452	0,409
$X_5=y$ $X_2=x$	0,950	1,584	2,534	0,296
$X_6=y$ $X_2=x$	0,637	2,255	1,618	0,239
$X_2=y$ $X_7=x$	0,602	2,153	1,551	0,297
$X_2=y$ $X_8=x$	1,066	2,597	1,531	0,259
$X_3=y$ $X_4=x$	0,070	2,405	2,484	0,336
$X_3=y$ $X_5=x$	0,200	2,188	2,388	0,388
$X_3=y$ $X_6=x$	0,310	2,076	2,385	0,418
$X_3=y$ $X_7=x$	0,388	1,975	2,363	0,440
$X_3=y$ $X_8=x$	0,419	2,477	2,337	0,476
$X_4=y$ $X_5=x$	0,043	2,456	2,499	0,303
$X_4=y$ $X_6=x$	0,114	2,463	2,349	0,403
$X_4=y$ $X_7=x$	0,364	2,107	2,371	0,459
$X_4=y$ $X_8=x$	0,093	2,520	2,427	0,328
$X_5=y$ $X_6=x$	0,074	2,192	2,266	0,310
$X_5=y$ $X_7=x$	0,204	1,913	2,117	0,432

Коррелирующий показатель	$H(x)-H(y)$	$H_y(x)$	$H_x(y)$	$T(xy)$
$X_5=y$ $X_8=x$	0,360	2,475	2,115	0,461
$X_6=y$ $X_6=x$	0,402	2,294	1,892	0,620
$X_7=y$ $X_6=x$	0,124	2,181	2,059	0,308
$X_8=y$ $X_7=x$	0,396	1,700	2,096	0,826

Таким образом, приведенные данные показывают, что постоянство внутренней среды взаимосвязано с показателями температур, клеточным составом крови, входящих в систему регуляторных связей, элементы которых представлены показателями ее гомеостаза, регулирующими прежде всего водный сектор.

Характерным для данной биологической системы является медленная передача информации на выходе и большая потеря ее в процессе передачи. Эти потери вызываются вмешательством, или возмущением, вызванным изменениями других показателей гомеостаза. Это можно рассматривать как некоторую защитную реакцию, определяющую соответствие гемодинамики и метаболизма. Предположим, что происходит скачок объема внеклеточного сектора. На языке теории информации это означает подачу сигнала, который, согласно нашим данным, равен 2,875бит. На выходе, т.е. со стороны суточного диуреза получается 0,444бит, или в 6,4 раза меньше.

Наличие в процессе передачи информации указанных помех (клеточного состава крови), или возмущений (изменения хода биохимических реакций) определяют формирование других показателей гомеостаза и охраняют неспецифические системы головного мозга и почек от внезапной, и, может быть, непосильной нагрузки.

По-видимому, в таком аспекте и нужно рассматривать взаимосвязь элементов внеклеточного сектора в смысле общей реакции на изменения одного какого-либо элемента.

Очевидно, приложимость теории канала связи к системе внутренней среды имеет и более прямое практическое значение. Большая величина информации в процессе ее передачи и ничтожные размеры передаваемой информации на выходе, т.е. ничтожная разница между передаваемой и теряемой информацией, позволяет сделать вывод, что наблюдения за одним показателем с достаточной достоверностью дают возможность судить об изменениях второго показателя (изменениях реологических свойств крови).

Согласно данным Kastler, выражение $H_y(x)$ означает то количество информации, которое можно получить относительно X , наблюдая за Y . Вычисляя этот показатель и сопоставляя его с тем количеством ин-

формации, которая получается от прямого наблюдения, можно заметить, как это видно из таблицы 3, небольшую разницу, представляющую собой функцию $T(xу)$.

Из вышеуказанного положения делает исключение $T(X_1X_5)$, и, по-видимому, $T(X_6X_8)$ и $T(X_7X_8)$. Эти исключения объясняются тем, что показатели X_5 , X_8 (количество натрия во внеклеточной жидкости на килограмм веса и суточное выделение натрия на килограмм веса) определялись не прямо, а путем расчета на основании других показателей (количество натрия во внеклеточной жидкости и плазме определялось путем деления суммарного показания температур по отношению к скорости распространения света, диаметру эритроцита и умножением на показатель потери информации (2,43 бит), а также отношение содержания азота атмосферы к концентрации кислорода атмосферы и их изменения в единицу времени).

По-видимому, для правильного решения вопроса о том, какие сдвиги вызывают изменения одного показателя относительно другого или других, нужно сочетать данные корреляционного анализа с показателями температур, их изменениями во времени и линейными размерами соматического и кардиального капилляров, с данными анализа системы внеклеточного сектора и количеством плазмы с точки зрения теории информации (скорости передачи сигнала).

Определенный интерес представляет сопоставление статистических показателей связи с функцией $T(xу)$, которые являются мерой внутреннего ограничения, или информационным показателем связи между двумя распределениями.

Эти данные отражены в таблице 1.4.

Таблица 1.4.
Вычисление количества информации при изучении взаимосвязи между двумя показателями гомеостаза

Взаимосвязанные показатели	$H(x)$	$H_y(x)$	$H_9(x)-H_y(x)$	$H(y)$	$H_x(y)$	$H(y)-H_x(y)$
1	2	3	4	5	6	7
$X_1=y$ $X_2=x$	1,890	1,553	0,337	2,887	2,550	0,337
$X_1=y$ $X_3=x$	2,804	2,392	0,412	2,695	2,283	0,412
$X_1=y$ $X_4=x$	2,802	2,291	0,511	2,710	2,199	0,511
$X_1=y$ $X_5=x$	2,488	0,652	1,836	2,687	0,851	1,836
$X_1=y$ $X_6=x$	2,446	2,002	0,444	2,875	2,431	0,444
$X_1=y$ $X_7=x$	2,535	2,028	0,507	2,724	2,217	0,507

Взаимосвязанные показатели	H(x)	H _y (x)	H _{9x} -H _y (x)	H(y)	H _x (y)	H(y)-H _x (y)
X ₁ =y X ₈ =x	2,905	2,407	0,498	2,687	2,189	0,498
X ₃ =y X ₂ =x	1,916	1,541	0,375	2,583	2,208	0,375
X ₄ =y X ₂ =x	1,868	1,459	0,409	2,861	2,452	0,409
X ₅ =y X ₂ =x	1,880	1,584	0,296	0,830	2,534	0,296
X ₂ =y X ₆ =x	2,494	2,255	0,239	1,857	1,618	0,239
X ₂ =y X ₇ =x	2,448	2,153	0,297	1,846	1,551	0,297
X ₂ =y X ₆ =x	2,856	2,597	0,2588	1,790	1,531	0,258
X ₄ =y X ₃ =x	2,820	2,484	0,336	2,741	2,405	0,336
X ₃ =y X ₅ =x	2,576	2,188	0,388	2,776	2,388	0,388
X ₃ =y X ₆ =x	2,493	2,075	0,418	2,803	2,385	0,418
X ₃ =y X ₇ =x	2,415	1,975	0,440	2,803	2,363	0,440
X ₃ =y X ₈ =x	2,953	2,477	0,476	2,813	2,337	0,476
X ₄ =y X ₅ =x	2,759	2,456	0,303	2,802	2,499	0,303
X ₄ =y X ₆ =x	2,866	2,463	0,403	2,752	2,349	0,403
X ₄ =y X ₇ =x	2,557	2,107	0,450	2,821	2,371	0,450
X ₄ =y X ₆ =x	2,848	2,520	0,328	2,755	2,427	0,328
X ₅ =y X ₆ =x	2,502	2,192	0,310	2,576	2,266	0,310
X ₅ =y X ₇ =x	2,345	1,913	0,432	2,549	2,117	0,432
X ₅ =y X ₆ =x	2,936	2,457	0,461	2,576	2,115	0,461
X ₇ =y X ₆ =x	2,489	2,181	0,308	2,365	2,059	0,308
X ₆ =y X ₆ =x	2,914	2,294	0,620	2,512	1,892	0,620
X ₆ =y X ₇ =x	2,526	1,700	0,826	2,922	2,006	0,826

Таблица 1.5.
Информационные показатели связи между двумя распределениями

Показатели	T(xy)	г	P	η/y	P	η/x	P
X1X2	0,337	0,003	0,05	0,183	0,05	0,268	0,05
X1X3	0,412	0,179	0,05	0,244	0,05	0,349	0,05
X1X4	0,511	-0,845	0,05	0,164	0,05	0,297	0,05
X1X5	1,836	0,963	0,01	0,961	-	0,962	-
X1X6	0,444	0,042	0,05	0,386	0,05	0,616	0,06
X1X7	0,507	0,068	0,05	0,287	0,05	0,526	0,05
X1X8	0,498	0,044	0,05	0,240	0,05	0,250	0,05
X2X3	0,375	0,040	0,05	0,206	0,05	0,052	0,05
X2X4	0,409	0,126	0,05	0,239	0,05	0,272	0,05
X2X5	0,296	0,151	0,05	0,665	0,05	0,205	0,05
X2X6	0,239	-0,050	0,05	0,236	0,05	0,173	0,05
X2X7	0,297	0,022	0,05	0,380	0,05	0,640	0,05
X2X8	0,252	0,011	0,05	0,366	0,05	0,194	0,05
X3X4	0,336	0,06	0,05	0,164	0,05	0,320	0,05
X3X5	0,388	0,121	0,05	0,233	0,05	0,311	0,05
X3X6	0,418	0,135	0,05	0,213	0,05	0,315	0,05
X3X7	0,440	-0,125	0,05	0,342	0,05	0,731	0,05
X3X8	0,476	0,082	0,05	0,346	0,05	0,252	0,05
X4X5	0,303	0,096	0,05	0,350	0,05	0,232	0,05
X4X6	0,403	0,208	0,05	0,521	0,05	0,297	0,05
X4X7	0,450	0,094	0,05	0,400	0,05	0,202	0,05
X4X8	0,328	0,154	0,05	0,262	0,05	0,266	0,05
X5X6	0,310	0,012	0,05	0,251	0,05	0,300	0,05
X5X7	0,432	-0,038	0,05	0,304	0,05	0,198	0,05
X5X8	0,461	0,053	0,05	0,244	0,05	0,209	0,05
X6X7	0,308	-0,013	0,05	0,307	0,05	0,245	0,05
X6X8	0,620	0,592	0,05	0,802	0,05	0,619	0,05
X7X6	0,826	0,728	0,05	0,730	0,05	0,770	0,05

В области термодинамики необратимых процессов утверждает-ся, что термодинамические токи являются линейными функциями тер-модинамических сил в данной системе:

$$J_i = \sum_{k=1}^n L_{jk} X(j = 1, 2, \dots, n) \leftrightarrow T_1, T_2 \dots T_5 \quad (1.34.)$$

Причем L_{jk} соответствует феноменологическим коэффициентам, определяемым принципом Onsager. Имея в виду, что речь идет об от-крытой термодинамической системе и о гомогенной линейной системе феноменологических уравнений, имеющих форму:

$$L_{mj} = \sum a(m, k) L_{jk} \leftrightarrow \sum T(Aa) L_k \quad (1.35.)$$

где,
 $\sum T$ – сумма исследуемых температур,

A – их амплитуда,

a – временная характеристика амплитуды,

L_k – длина соматического капилляра.

Эти значения определяются по отношению температурных показателей областей каротидного синуса к температурным показателям подмышечных областей, а также к показателям температуры абдоминальной области.

Необходимо отметить, что необратимость процесса обуславливается именно разницей между интенсивными величинами, определяющими термодинамические силы. Эти силы распространены повсюду в природе, термические градиенты, а также градиенты материальных концентраций «пульсируют» в минеральном мире, а также в нуклеиновых кислотах живых существ. Наличие этих сил выражается вариацией ряда экстенсивных величин (какими являются энергия и масса), которые проявляются в форме термодинамических токов, одной из характеристик которых являются температурные показатели активных точек.

С помощью этих понятий можно в настоящее время определять и источник энтропии, σ , который является суммой произведений между термодинамическими силами и связанными с ними токами, проявляющимися во время необратимого процесса:

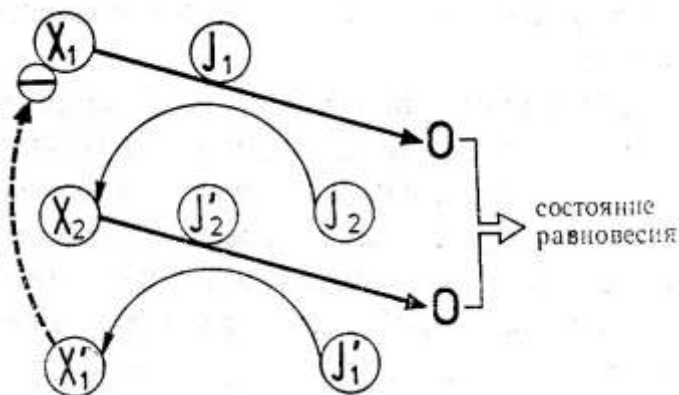
$$\sigma = \sum x_j j_j \quad (1.36.)$$

Следовательно, при протекании необратимого процесса предполагается существование термодинамической силы, источником которой может быть разница между механическими, химическими, ядерными, температурными силами и т.д. После своего возникновения процесс проявляется путем смещения большого количества энергии или массы, то есть путем образования ряда термодинамических токов.

Течение процесса происходит по направлению к ослаблению вызвавших его сил (синтез фибриногена), по направлению к состоянию равновесия (когда термодинамические силы доходят до нуля, активируя систему плазмину). Однако, события никогда не происходят столь просто. Во время протекания начального процесса кинетически связываются несколько токов, оказывающих противоположное действие. На рис.1.5. показано следующее чередование явлений: первичная сила X₁ атмосферное давление, газовый состав атмосферы вызывает появле-

ние тока J_1 (дыхание, определяемого скоростью воздушного потока), имеющего тенденцию свести силу X_1 на нет и, таким образом, система доходит до состояния равновесия. Но к току J_1 присоединяется и ток J_2 (кровообращение большого и малого круга), вызываемый действием тока J_1 , (например, прохождение через оболочку катионов благодаря электрическому градиенту, обуславливает появление градиента концентрации и обратно). Ток J_2 , действуя в обратном направлении по сравнению с J_1 старается вывести систему из состояния равновесия, зарождавая одновременно и вторичную силу X_2 . Последняя зарождает ее собственный спаренный ток J'_2 , имеющий тенденцию свести силу X_2 к нулю. Ток J' сопротивляется действию тока J и, в свою очередь, зарождает ток J'_1 противостоящий току J_1 . Ток J'_1 выводит систему из ее состояния равновесия и зарождает связанную силу X_1 , оказывающую тормозящее действие на начальную силу X_1 . Вследствие этих синергически связанных и спаренных процессов, начальный процесс необратимо и асимптотически стремится к равновесию при наличии внутреннего торможения взаимным спариванием токов (Guminski, Rashevsky), приводящих к изменению биологической активности. Эти превращения совершаются под влиянием соответствующих ферментативных систем, находящихся непосредственно в эндокринных железах, либо в крови, в печени, в почках и в органах – мишенях. Совокупность биохимических механизмов восприятия биологической информации, заложенной в структуре регулятора термодинамических процессов, зависит от концентрации гуморального регулятора.

Рис.1.5. Спаренные тормозящие термодинамические токи



Источник энтропии проявляет, таким образом, тенденцию к медленному, но непрерывному ослаблению, доходящему до нуля тогда, когда система доходит до состояния равновесия. На этом пути система может останавливаться на некоторое время и может стать стационарной, сохраняя все свои термодинамические свойства (путем внутреннего регулирования противоположных токов). Имея в виду, что система находится в состоянии равновесия, σ в стационарном состоянии имеет постоянную величину, которая фактически является наименьшей возможной величиной (в качестве источника положительной энтропии системы).

Анализ динамики температурных показателей активных точек с позиции обратимых процессов доказывает существование сложной зависимости токов от термодинамических сил, определяющих гомеостатические и гомеостатические механизмы. Каждый из токов зависит от всех температурных показателей системы, причем соотношения между ними тем более сложны, чем более «бурно» протекает процесс или, другими словами, чем более выражен его «бурный характер», определяемый кровоснабжением внутренних органов.

В действительности естественные необратимые процессы, в особенности процессы в области биофизики, не протекают согласно простым линейным функциям, а в связи с гораздо более сложными функциями.

Все же любой биофизический необратимый процесс протекает так, чтобы его источник положительной энтропии понизился во всей системе. Течение процесса всегда осложняется настоящей «лавинной» токов, которые спариваются и связываются с начальными силами. В отношении этих вариаций можно лишь произвольно применять феноменологические соотношения Onsager-a. Если внешние нарушающие силы имеют бурный характер (как это происходит в случае шокогенных энергий), система может стремиться к стационарному состоянию нулевого порядка (состояние равновесия, которое в клинике человека равноценно смерти).

В неизолированной адиабатической системе (например, человеческий организм и его непосредственная внешняя среда), обмен энтропии с внешней средой может быть не только положительным, но и отрицательным. Следовательно, может временно случиться, что общая энтропия системы, даже и по течению необратимого процесса повышается или понижается, или даже остается неизменной (если ситуация доходит до стационарного состояния).

Сила расстройств (например, изменение температуры абдоминальной области фактора X) вызывает появление тока, действующего в том же направлении, как и само расстройство, и который благодаря

возникновению спаренных токов ослабляет силу расстройств, стремясь вернуть систему в стационарное состояние, изменяя синтез и распад веществ (применение в необратимых процессах принципа Chatelier). Отсюда следует, что любое расстройство вызывает усиление источника энтропии системы, обуславливая появление спаренных токов, стремящихся привести систему в стационарное состояние.

Современная термодинамика рассматривает каждое из жизненных явлений как последовательность спаренных окислительно – восстановительных процессов, достигающих их энтропии при посредстве необратимых купирующих реакций активации ферментов. Метаболические энергогенетические реакции являются процессами, которые «оплачивают» стоимость всех жизненных спаренных процессов организма.

Во время своей нормальной деятельности человеческий организм приобретает стационарное физиологическое состояние, характеризующееся существованием источника энтропии минимальной величины (steady state). При определенных условиях внешней среды это устойчивое состояние обладает свойством восстанавливаться после расстройств, вызываемых внешними причинами, при помощи стимулирования источника положительной энтропии организма. Подобная добавка энтропии, полученная в результате метаболического напряжения, сопротивляется действию внешней причины и ослабляет ее.

Изменение хода биохимических реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) можно ассимилировать с добавочной термодинамической силой X_s (атмосферное давление и газовый состав атмосферы), действующей на макросистему, находящуюся в своем стационарном состоянии и располагающую минимальным источником положительной энтропии, которая вызывается вышеупомянутыми ферментативными подсистемами ТПС.

1.5. Структурно-функциональная организация системы ТПС.

Многофакторный логистический регрессивный анализ, включающий клинические, лабораторные показатели, а также результаты гистологических исследований, показал, что фактором риска активации ТПС является низкое содержание тромбоцитов ($P=0,016$), высокое соотношение АсЛТ/АлАТ ($P=0,0022$), возраст и отсутствие гиперлипидемии ($P=0,015$).

Гомеостатический механизм поддержания необходимого метаболизма представлен системой ТПС и физиологическими регуляторными механизмами, регулирующими выведение из организма кислот и

оснований, принимающих участие в активности ТПС. Среди этих регуляторных механизмов главная роль принадлежит легким, печени и почкам (16, 20, 22, 36, 44, 45, 49, 65, 71, 72, 81, 85, 160, 161, 163, 166, 169, 186, 188, 325, 327), действующим на уровне дыхательного центра ствола головного мозга и определяющим метаболизм липидов, триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности (310).

Схематически стволовой дыхательный центр можно разделить на несколько субструктур, обладающих функциональной специфичностью и локализованных с каждой стороны ствола (то есть являющихся парными).

Первая из них – это комплекс хеморецептивных бульбарных дыхательных нейронов (БДН). Большинство этих нейронов импульсирует непрерывно, и частота этой импульсации зависит от газового состава крови. Лишь часть нейронов, связанных с пороговыми хеморецепторами, импульсирует во второй половине выдоха и первой половине вдоха (переходные экспираторно-инспираторные нейроны). Этот комплекс состоит из нескольких нейронных групп: две группы, расположенные в области нейтральных хеморецептивных зон, связаны с центральными хеморецепторами, отражающими газовый состав ликвора, и одна группа нейронов (2-й и 3-й нейрон периферической дыхательной хемочувствительности), на которых оканчиваются аксоны ганглиозных клеток *ganglion retrosum* (от каротидных телец) и отчасти *ganglion nodosum* (от аортальных телец), связана с периферическими хеморецепторами, отражающими газовый состав артериальной крови.

Эти нейроны отдают свои аксоны (непосредственно или через ряд хеморецепторных интернейронов) на эфферентные инспираторные или экспираторные БДН. Пути от хеморецепторных к эфферентным БДН проходят, по-видимому, в глубине медиальной части продолговатого мозга; именно поэтому электрическая стимуляция или разрушение этой области вызывает то инспираторные, то экспираторные эффекты, что и послужило когда-то причиной ошибочной локализации инспираторного и экспираторного центров именно в этой области.

Импульсирующие строго в фазу вдоха или фазу выдоха БДН латеральной части продолговатого мозга также группируются в несколько субгрупп: инспираторное ядро Баумгартена или дорсальное респираторное ядро Бианчи располагается на 0,2мм впереди, на 1 – 3мм латеральнее и на 1,5 – 2,5мм вглубь от задвижки (овех); вентральное респираторное ядро Бианчи – в тех же координатах, но на глубине 3 – 4мм; каудальное экспираторное ядро Баумгартена – в 0,5 – 2ммзади, 1 – 3мм латеральнее и 1 – 3мм вглубь от задвижки, и другие ядра. В этих ядрах имеется много нейронов, отдающих аксоны к соответствующим спинальным ядрам дыхательных мышц, поэтому они пред-

ставляют, по-видимому, бульбарные ядра главных дыхательных мышц.

Как показали многочисленные литературные данные, эти многонейронные скопления инспираторных или экспираторных БДН имеют сложную структуру и содержат не только эфферентные, но и афферентные БДН той же популяции. Это хорошо видно при проведении искусственного дыхания, при котором афферентные и эфферентные БДН данной популяции (в зависимости от их реакций на фазу положительного и фазу отрицательного давления и на гипервентиляцию) разделяются на две самостоятельные группы: одна группа нейронов импульсирует в фазу положительного (эфферентные нейроны), другая – в фазу отрицательного (афферентные нейроны) внутригрудного давления. Таким образом, подобные скопления действительно носят характер нервного центра.

Следующей бульбарной субструктурой является солитарный тракт, на нейронах которого оканчиваются аксоны от ганглиозных клеток *ganglion nodosum et ganglion jugulare* блуждающего нерва, их периферический аксон связан с рецепторами растяжения и спадения легких (стреч-рецепторами).

Кроме БДН, сгруппированных в перечисленные субструктуры, на всем протяжении латеральной части продолговатого мозга также рассеяны одиночные БДН, при этом инспираторных больше впереди от задвижки, экспираторных – сзади. Скорее всего, эти нейроны связаны с функционированием дополнительных дыхательных мышц и другими механизмами, зависящими от дыхания (кашель, чихание и пр.).

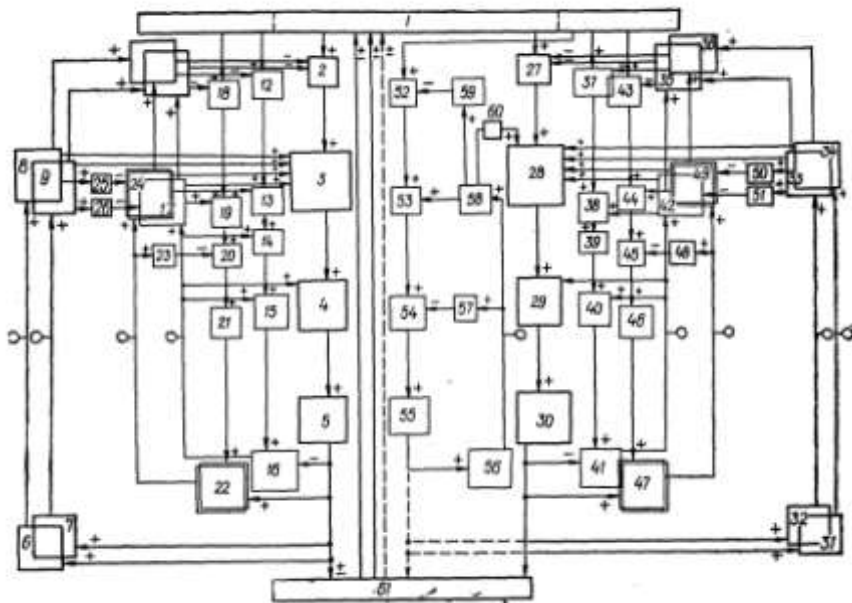


Рис.1.6. Блок-схема стволового дыхательного центра.

Инспираторная часть дыхательного центра:

1 – хеморецептивные бульбарные дыхательные нейроны (БДН); 2 – хеморецептивный интернейрон для *a*-эфферентного БДН; 3 – *a*-эфферентный инспираторный БДН; 4 – *a*-эфферентный инспираторный спинальный дыхательный нейрон (СДН); 5 – инспираторная мышца; 6 – рецепторы растяжения легких; 7 – сухожильные веретена дыхательных инспираторных мышц (импульсируют только в фазу вдоха); 8 – афферентный инспираторный БДН, связанный с рецептором растяжения легких; 9 – афферентный инспираторный БДН, связанный с сухожильным веретеном инспираторной мышцы; 10-11 – высокопороговые инспираторные тормозные афферентные интернейроны ствола мозга; 12 – хеморецептивный интернейрон для *y*-эфферентного БДН; 13 – *y*-эфферентный инспираторный БДН, осуществляющий сопряженную коррекцию мышечных веретен инспираторных мышц; 14 – спинальный инспираторный интернейрон; 15 – *y*-эфферентный инспираторный СДН; 16 – мышечное веретено инспираторной мышцы, – участвует в сопряженной *y*-коррекции; 17 – *y*-афферентный БДН; 18 – хеморецептивный интернейрон для другого – *y*-эфферентного БДН; 19 – *y*-эфферентный инспираторный БДН, осуществляющий неспряженную *y*-коррекцию мышечных веретен экспираторных мышц; 20 – спинальный инспираторный интернейрон; 21 – *y*-

эфферентный инспираторный СДН; 22 – мышечное веретено экспираторной мышцы (импульсирует в фазу ее растяжения, то есть в фазу вдоха); 23 – у-эфферентный спинальный низкопороговый тормозной интернейрон; 24 – другой у-эфферентный инспираторный БДН; 25-26 – низкопороговые афферентные инспираторные тормозные бульбарные интернейроны, осуществляющие функцию «балансира».

Экспираторная часть дыхательного центра:

27 – хеморецептивный интернейрон для а-эфферентного экспираторного БДН; 28 – а-эфферентный экспираторный БДН; 29 – а-эфферентный экспираторный СДН; 30 – экспираторная мышца; 31 – рецептор спадения легких; 32 – сухожильное веретено экспираторной мышцы (импульсирует в фазу выдоха); 33 – а-эфферентный экспираторный БДН, связанный с сухожильным веретеном экспираторной мышцы; 34 – а-эфферентный экспираторный БДН, связанный с рецептором спадения легких; 35-36 – высокопороговые экспираторные тормозные афферентные интернейроны ствола мозга; 37 – хеморецептивный интернейрон для у-эфферентного БДН; 38 – у-эфферентный экспираторный БДН, осуществляющий сопряженную коррекцию мышечных веретен экспираторных мышц; 39 – спинальный экспираторный интернейрон 40 – у-эфферентный экспираторный СДН; 41 – мышечное веретено экспираторной мышцы; 42 – у-эфферентный экспираторный БДН; 43 – хеморецептивный интернейрон для другого у-эфферентного БДН; 44 – другой у-эфферентный экспираторный БДН, осуществляющий несопряженную коррекцию мышечных веретен инспираторных мышц; 45 – второй спинальный экспираторный интернейрон; 46 – у-эфферентный экспираторный СДН; 47 – мышечное веретено инспираторной мышцы (импульсирует в фазу ее растяжения, то есть в фазу выдоха); 48 – спинальный экспираторный тормозной интернейрон (в ядре инспираторной мышцы); 49 – другой у-эфферентный БДН; 50-51 – бульбарные афферентные экспираторные низкопороговые тормозные интернейроны, осуществляющие функцию балансира; функционирующая в период пассивного выдохи; 52 – хеморецептивный интернейрон; 53 – у-эфферентный экспираторный БДН для несопряженной коррекции мышечных веретен инспираторных мышц; 54 – у-эфферентный СДН; 55 – интрафузальные волокна мышечного веретена инспираторной мышцы (импульсируют в фазу растяжения, то есть выдоха); 56 – первичное (аннуло-спиральное) окончание мышечного веретена; 57 – спинальный низкопороговый экспираторный интернейрон (в спинальном ядре данной инспираторной мышцы); 58 – у-эфферентный экспираторный БДН; 59 – высокопороговый у-экспираторный тормозной интернейрон; 60 – высокопороговый у-

экспираторный возбудительный интернейрон (при избытке информации от хеморецепторов деполяризует *a*-экспираторный БДН (блок 28) и включает активный выдох); 61 – дыхательный хемостат, преобразующий объем легочной вентиляции в показатели газового состава крови, а последние – в импульсацию хеморецепторов.

В состав стволового центра входит еще одна нейронная субструктура, расположенная в переднем отделе моста, – в области п. parabrachialis и прилегающих к нему участков, – так называемый пневмотаксический комплекс. Он состоит из понтинных дыхательных нейронов (ПДН), расположенных главным образом в латеральной части парабрахиального ядра, экспираторных ПДН, локализующихся в медиальной его части, и инспираторно-экспираторных, составляющих основную массу и расположенных в средних частях этого ядра (Bertrand, Hugelin, 1976г.). В каждую из этих групп вкраплены мелкие группы экспираторно-инспираторных нейронов. Взаимодействие указанных субструктур стволового дыхательного центра (ДЦ) и обеспечивает ритмическое дыхание и адекватную вентиляцию легких.

Как же взаимодействуют эти субструктуры? Этот вопрос фактически еще не решен. Анализ литературных данных, проведенные с 1995 по 2003г., позволили нам предложить схему функциональной и структурной организации дыхательного центра (ДЦ), представленную на рис.1.6.

Согласно этой схеме, инспираторная и экспираторная части ДЦ состоят из двух контуров – регулирующего деятельность *a*-эфферентных спинальных дыхательных нейронов (*a*-СДН), которые определяют динамику температурных показателей сонных артерий и регулирующего деятельность *y*-эфферентных спинальных дыхательных нейронов (*y*-СДН), функция которых взаимосвязана с температурными показателями подмышечных областей.

Главное значение в регуляции дыхания имеет *a*-контур, обеспечивающий сокращения дыхательных мышц, качество этой деятельности оценивается по отношениям температурных показателей сонных артерий к температурным показателям абдоминальной области. Роль *y*-контура заключается в коррекции этих сокращений и приспособлении их к вновь возникающим (особенно экстренно) условиям (*y*-эфферентные СДН иннервируют интрафузальные волокна мышечных веретен дыхательных мышц и при их возбуждении возникает импульсация первичных или аннулоspirальных окончаний этих веретен). Импульсация от этих афферентов по коллатеральному аксону идет к *a*-эфферентному СДН и оканчивается на нем возбуждающим синапсом; при возбуждении первичного афферента происходит дополнительная

деполяризация *a*-СДН и усиление сокращения соответствующей дыхательной мышцы.

Наши исследования свидетельствуют, что элементарным звеном ДЦ является нейронная сеть. Первым ее элементом является конечный хеморецептивный БДН (блок 1), передающий свою информацию (через хеморецептивный интернейрон или аксоаксональный синапс (блок 2) на эфферентный БДН данной популяции (блок 3); имеется в виду популяция инспираторных или экспираторных БДН, с которой данный хеморецептивный нейрон связан. Отсюда переработанная информация поступает на аналогичные *a*-СДН, а от них к дыхательным мышцам, обуславливая их сокращение в соответствии с количеством этой информации. Эффект сокращения мышцы и вызванного им изменения легких оценивается стреч-рецепторами легких и афферентами самих дыхательных мышц. Далее информация от них (главным образом от рецепторов легких) поступает в афферентный БДН той же популяции (блок 4). Аксон этого нейрона отдает три коллатерали: первую – к спаренному с ним эфферентному БДН (блок 3): возбуждая его в момент сокращения дыхательных мышц, он по принципу обратной положительной связи способствует его дополнительной деполяризации (и увеличивает таким образом восприимчивость данного нейрона к хеморецептивным стимулам); вторую – к низкопороговому тормозному афферентному интернейрону (блок 10), обеспечивающему баланс между стреч-рецепторной и мышечно-веретенной информацией (у-афферентацией – см. ниже); третью – к высокопороговому афферентному тормозному интернейрону (блок 5), который срабатывает лишь при максимальной (пиковой) частоте основного афферентного нейрона и, уже по принципу обратной отрицательной связи, тормозит хеморецептивный интернейрон (блок 2) и передачу хеморецептивной информации на эфферентный БДН, при этом соответствующая фаза дыхания прекращается.

Как видно из этой схемы, указанная пятинейронная сеть представляет собой место пересечения хемо- и механорецептивных рефлексов, с одной стороны, и положительных и отрицательных обратных связей – с другой. Таков *a*-нейронный контур элементарного звена ДЦ. Каждый блок может состоять из нескольких последовательно соединенных нейронов с одной функцией.

Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что точно такая же, почти полностью дублирующая ее, нейронная сеть имеется и в системе у-рефлекторной регуляции дыхания (блоки 6,7,8,9), она в четырех пунктах связана с контуром *a*-рефлекторной регуляции: во-первых, с хеморецепторами (но, вероятно, информация от них поступает в у-контур при более сильном их возбуждении и мобилизации),

во-вторых, у-афферентный нейрон (блок 8) способствует дополнительной деполяризации не только у-эфферентного нейрона (блок 7), но и вышеупомянутого а-эфферентного нейрона (блок 3); в-третьих, этот же нейрон и у-афферентный низкопороговый тормозной интернейрон (блок 9) могут затормаживать не только у-хеморецептивный интернейрон (блок 6), но и а-хеморецептивный (блок 2). Наконец, импульсация этого основного у-эфферентного БДН при нормальной деятельности рецепторов легких тормозится низкопороговым а-эфферентным тормозным интернейроном (блок 10). Поэтому в условиях покоя бульбарный у-контур почти не участвует в рефлекторной деятельности. Если же к системе дыхания предъявляются повышенные требования, то мобилизуется и указанный контур; у-эфферентный БДН (блок 7) посылает свой аксон к у-эфферентным спинальным дыхательным нейронам той же популяции и мобилизует эти у-СДН. Система этих дублирующих у-механорецептивных центральных дыхательных рефлексов обеспечивает фазную деятельность ДЦ при перерезании блуждающего нерва, а также и при многих других способах деафферентации ДЦ (В. П. Дорошук, 1977г.).

Представленные элементы многократно дублируются. Отдельные элементы данной схемы расположены в разных субструктурах ствола. Так, блок 1 соответствует хеморецептивной субструктуре, блоки 3 и 7 соответствуют эфферентным нейронам дорсального и вентрального ядер Бианчи (инспираторная часть ДЦ) и экспираторному ядру Баумгартена (экспираторная часть ДЦ). В этих ядрах, вероятно, расположены и соответствующие афферентные БДН (блоки 4 и 8). Что касается всех интернейронов, в особенности принадлежащих к у-контур, то, скорее всего, они расположены в области пневмотаксического комплекса, так как по характеру импульсации эти нейроны относятся к переходным инспираторно-экспираторным. Пневмотаксический комплекс, на наш взгляд, представляет собой место пересечения упомянутых выше центральных дублирующих хемо- и механорецептивных у-рефлексов, конечный в стволе мозга, выдвинутый вперед передаточный пункт, где замыкаются указанные рефлексы. С приведенной точки зрения нет никаких оснований и никакой необходимости предполагать, что данный комплекс играет роль основного, организующего всю фазную деятельность дыхания, пейсмекерного центра. Поэтому пневмотаксический центр как центр спонтанной дыхательной автоматии, в том смысле, как его понимал Льюмсен, конечно, не существует (так же, как не существует апнейстический и гаспинг-центры). Наши данные подтверждают правоту отечественных физиологов А.Г.Терегулова и в особенности М.В.Сергиевского и других, всегда и

категорически возражавших против концепции Люмдена (что несколько не умаляет значения экспериментов этого автора).

Для нормальной работы стволового ДЦ важное значение имеют спинальные механизмы коррекции деятельности мышечных веретен дыхательных мышц. Эти механизмы впервые были широко исследованы в работах С. von Euler (1965 – 1975г.), Sears с соавторами (1967 – 1970 г.). Эти авторы описали механизм сопряженной γ -эфферентной коррекции мышечных веретен: во время сокращения дыхательной мышцы одновременно (под влиянием γ -СДН) интенсивно сокращаются и интрафузальные мышечные волокна, что приводит к стимуляции (по принципу положительной обратной связи) активности α -эфферентных СДН. Благодаря механизму сопряженной γ -эфферентной коррекции мышечных веретен, сокращения дыхательных мышц резко усиливаются. Были обнаружены существенные связи между клеточным составом крови и биохимическими показателями гомеостаза, возникающими вследствие изменения количественных и качественных показателей частоты дыхания (ЧД) и частоты пульса (ЧП). Эти изменения сопровождаются колебаниями температур репрезентивных точек (области бифуркации сонных артерий, подмышечной области, абдоминальной области).

В этой связи имеются достаточные аргументированные предпосылки для углубленного изучения зависимости патофизиологических и клинико-биохимических параллелей регуляции активности ТПС в зависимости от температуры, частоты дыхания (ЧД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ответной реакции системы кровотока и кровообращения внутренних органов, отражающих скорость образования CO_2 в организме.

1.6. Пульмонально-дисциркуляторные нарушения дыхания и состояния активности ТПС

Нарушения кровообращения легких в зависимости от активности ТПС разделяют на три формы: прекапиллярную, посткапиллярную и смешанную. Это разделение представляет собой важный элемент общей классификации, если иметь в виду, что каждый из этих типов состоит из многих синдромов.

С функциональной точки зрения пульмонально-дисциркуляторные нарушения можно разделить на пять типов в соответствии с классификацией нарушений кровообращения:

а. вследствие ослабления притока крови в малом круге – крайняя степень выраженности этого типа нарушений состоит в полном

прекращении притока, например, при тромбозе легочной артерии;

- б. вследствие усиления притока крови в малый круг;
- в. вследствие ослабления оттока крови из малого круга, крайняя степень выраженности этого типа нарушений состоит в полном прекращении оттока крови, например, при тромбозе легочных вен или левого предсердия;
- г. вследствие усиления оттока крови из малого круга;
- д. вследствие нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны для крови с нарушением баланса между инфильтрацией и резорбцией жидкой ее части (отек легкого) или прохождением эритроцитов через мембрану (инфаркт легкого).

Первые два типа относятся к гиперциркуляторным, вторые – к гипоциркуляторным нарушениям. Чаще всего наблюдается комбинация тех или иных типов нарушений. Для каждого из приведенных типов нарушений характерны общие признаки, несмотря на многообразие этиологических факторов. Каждый из них сопровождается развитием одного или нескольких синдромов нарушений дыхания. Все нарушения дыхания можно разделить на такие типы: прекапиллярный; посткапиллярный; прекапиллярный пульмонально-гипоциркуляторный; посткапиллярный пульмонально-гиперциркуляторный.

1.7. Прекапиллярный пульмонально-гипоциркуляторный тип нарушения дыхания

Этот тип нарушения дыхания развивается при ослаблении или полном прекращении притока крови к малому кругу кровообращения. Это наблюдается при многих состояниях, подчас резко отличающихся друг от друга. Их можно разделить на несколько групп:

- а. синдромы патологии сердца – слабость мышцы правого сердца, стеноз и недостаточность трехстворчатого клапана сердца, эндокардит и пр.;
- б. сброс крови справа налево (триада, тетрада и пентада Фалло, болезнь Эйзенменгера – транспозиция аорты и легочной артерии);
- в. синдромы патологии легочной артерии – инфундибулярный, или клапанный, стеноз, первичный склероз легочной артерии (болезнь Аэрза), артериосклероз, спазм, гипертензия, тромбоз и эмболия легочной артерии, усиленно развитые анастомозы между легочными и бронхиальными артериями (пульмонально-бронхиальный артериальный шунт, в результате которого кровь из правого желудочка проходит в легочную артерию, а из нее – в бронхиальную

артерию, а затем в бронхиальные вены и вновь возвращается в правый желудочек – сброс справа направо);

- г. экстракардиальные синдромы – внешняя компрессия легочной артерии, или правого сердца, или полых вен, снижение общего объема циркулирующей крови, гипертензия внутриальвеолярного давления (например, в фазу положительного давления АИД). Несмотря на различие перечисленных состояний, нарушения газообмена во всех случаях будет иметь один и тот же характер.

Известны две разновидности данного типа нарушений. При слабости правого сердца или патологии легочной артерии в конечном итоге уменьшается объем циркулирующей крови в легочных сосудах за единицу времени, что сопровождается соответствующим уменьшением сердечного выброса и общего объема циркуляции за то же время. При симптомокомплексе Фалло, болезни Эйзенменгера и транспозиции магистральных сосудов механизм нарушений несколько иной – кровь из венозной системы попадает (через незаращенные отверстия в предсердно-желудочковой перегородке) в артериальную систему (сброс крови справа налево), в этих случаях объем циркулирующей крови в большом круге превышает ее объем в малом круге.

Со стороны сердечно-сосудистой системы – вначале резкое повышение артериального давления, примерно пропорциональное степени гиперкапнии, брадикардия, гипертензия легочной артерии, в последующем – падение артериального давления, тахикардия, коллапс. В результате ускорения кровотока в мозге и расширения мозговых сосудов – признаки отека мозга: головные боли, менингеальные явления, иногда – застойные соски, отек зрительного нерва.

Для гиперкапнии характерно появление красных ограниченных пятен на коже (пятнистая эритема, пятна Труссо), красный устойчивый дермографизм, усиление секреции потовых желез.

Со стороны нервной системы – резкое беспокойство, ощущение недостатка воздуха, чувство опасности и страха смерти от удушья, упорная тягостная бессонница, резкое снижение порога болевой чувствительности. В конечной стадии – делирий, кома, гиперкапнические судороги, эпилептиформный статус, агония. (17, 21, 39, 51, 54, 57, 58, 67, 70, 79, 108, 119, 129, 142, 149, 173, 179).

Гипокапния и алкалоз проявляются прежде всего замедлением и ослаблением спонтанных дыхательных движений и уменьшением минутного объема дыхания (МОД). При снижении pCO_2 в артериальной крови ниже 30 мм рт. ст. наступает гипокапническое апноэ, представляющее собой прекращение фазной деятельности ДЦ на определенный срок. Длительность апноэ зависит от степени гипокапнии и скоро-

сти образования углекислоты в организме и отчасти от содержания кислорода в крови.

При снижении $p\text{CO}_2$ резко уменьшается болевая чувствительность. Наибольшее повышение порога болевой чувствительности наблюдается при pH, равном 7,55 (Robinson, Gray, 1961г.). Эту особенность гипокапнии используют в лечебной практике, особенно в анестезиологии.

Гипокапния также вызывает и ряд менее приятных ощущений: головокружение, чувство парения, некоторая эйфория, желание зевать, вздыхать, чувство удушья и неспособности сделать глубокий вдох, общая слабость, нарушение равновесия, чувство онемения или околоченения конечностей и всего тела, парестезии – покалывание, пощипывание в лице и пальцах, за грудиные боли, тошнота, отрыжка, иногда – чувство распирания в животе и прочее (Aronson, Hosbacc, 1962г.). Эти жалобы находят некоторое объяснение в развитии при алкалозе вазоконстрикции мозговых сосудов (Davis, Welch, 1962г., и др.). Вазоконстрикция способствует предупреждению развития отека мозга, а при наличии его – обратному его развитию. Поэтому умеренная гипервентиляция и гипокапния применяются как метод лечения и предупреждения указанного синдрома.

Ряд симптомов зависит от влияния гипокапнии на сердечно-сосудистую систему: падение артериального давления (при резкой гипервентиляции – до коллапса), снижение наполнения и напряжения пульса (вплоть до его исчезновения), тенденция к брадикардии; спазм периферических сосудов, бледность кожных покровов и их похолодание. На ЭКГ – снижение зубца Т, иногда – его инверсия, смещение времени сегмента ST, в ряде случаев – волнообразное увеличение и уменьшение (соответственно фазе выдоха и вдоха) желудочкового комплекса (Н.Е.Буров, 1964г.; Baker с соавт., 1939г.; Thompson, 1943г.).

Алкалоз вызывает значительные изменения обмена веществ, прежде всего, электролитов, в частности, снижение в крови содержания ионов кальция. Это приводит к развитию синдрома тетании.

Гипервентиляционная гипокапническая тетания проявляется хорошо известными признаками. Как указывал Н.Е Буров (1964г.), резкая ригидность мышц, развивающаяся при гипокапнии, может распространиться и на дыхательные мышцы и резко увеличить сопротивление грудной клетки, к которому присоединяется иногда бронхоспазм, вызванный освобождением гистамина (К.К.Аудулев с соавт., 1963г.). Развивается гипотермия.

Представляет интерес синдром привыкания к хронической гипокапнии, наблюдавшийся в прежние годы у больных, длительно пребывавших под АИД. Хроническая гипервентиляция при этом вызывает

компенсаторные установки, подобные тем, которые наблюдаются на больших высотах; у таких людей $p\text{CO}_2$ в крови длительное время подерживается на уровне 20мм рт. ст., поэтому при схождении с высоты они чувствуют потребность в учащенном дыхании для выведения «излишка» углекислоты.

1.8. Тканевая дыхательная недостаточность

Состояния гипоксии, гиперкапнии (ацидоза), гипокапнии (алкалоза) и их различные сочетания, независимо от их характера и происхождения, приводят к вторичным нарушениям тканевого дыхания в виде снижения, а затем и полного прекращения энергообразования. По мнению Дж. Робинсона (1969г.) и Mitchell (1970г.), жизнь и существование организма возможно лишь при колебаниях рН в пределах $\pm 0,3$. Ацидоз и алкалоз любого происхождения изменяют именно рН среды сверх выше упомянутых пределов.

Большинство перечисленных выше симптомов обуславливаются именно вторичными нарушениями функции тканевого дыхания – дефицитом энергообразования и мобилизацией компенсаторных механизмов на его восполнение, а в терминальных стадиях – энергетической катастрофой организма. Эти вторичные изменения тканевого дыхания характеризуются тем, что поражают всю систему тканевого дыхания – происходит выход из строя всех ее звеньев. Однако кроме такого типа развития возможно также такое течение событий, когда дыхательная недостаточность (ДН) возникает вследствие первичного поражения тканевого дыхания.

Благодаря буферам крови органические кислоты, образующиеся в процессе обмена, или кислоты, введенные в организм извне, не изменяют реакции крови, а лишь вытесняют CO_2 из ее соединения с основаниями; избыток же CO_2 выводится легкими.

Следует отметить весьма высокую диффузионную способность CO_2 , что обеспечивает быстрое прохождение газа через мембраны и выведение его из организма. Скорость диффузии любого газа обратно пропорциональна корню квадратному из его молекулярного веса, а количество диффундирующего газа пропорционально его растворимости в жидкости. Объединение этих двух законов диффузии позволяет сделать вывод, что CO_2 диффундирует примерно в 20 раз интенсивнее O_2 . Морфометрические размеры капилляров соматического - 0,057см и кардиального – 0,015см, а коэффициенты растворимости в воде при температуре $+38^\circ\text{C}$ CO_2 - 0,545, и O_2 - 0,023. При этом температура раствора связана со скоростью диффузии газа.

Через легкие в течение суток удаляется из организма до 850 г CO_2 . Переход CO_2 из крови в альвеолярный воздух объясняется

имеющимся здесь градиентом парциального давления CO_2 . Облегчается этот процесс двумя механизмами: переходом Hb в HbO_2 , вытесняющий как более сильная кислота CO_2 из крови, и действием угольной ангидразы, которой принадлежит важная роль в освобождении свободной CO_2 в легких. Количество углекислоты, выводимой из легких, зависит, прежде всего, от амплитуды и ритма дыхательных движений. Чем глубже и чаще дыхание, тем больше выводится CO_2 . В свою очередь параметры дыхания регулируются в зависимости от содержания CO_2 в организме.

1.9. Роль почек в регуляции ТПС. Значение температурного и кислотно-щелочного гомеостаза.

Окислительный стресс является главным компонентом патофизиологических механизмов регуляции активности ТПС. Степень активности ТПС хорошо характеризует индекс, включающий клинические и лабораторные данные: активность гамма-глутатионтрансферазы, уровень гамма-глобулина, общего билирубина, а также антиоксидантной системы, глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы (299,318). Соотношение вышеназванных маркеров определяют функцию печени и Рн мочи.

В физиологических условиях почки выделяют кислую мочу, рН которой колеблется в пределах 5,0—7,0. Величина рН мочи может достигать 4,5 и, следовательно, концентрация свободных ионов H^+ может в 800 раз превышать содержание их в плазме крови.

Подкисление мочи в проксимальных и дистальных канальцах является результатом секреции ионов H^+ . В образовании и секреции ионов H^+ в почке, так называемом ацидогенезе, важное значение имеет фермент карбоангидраза (КА), содержащийся в клетках проксимального и дистального канальцев. Фермент ускоряет достижение равновесия между медленной реакцией гидратации и дегидратации угольной кислоты.

Благодаря катализируемой реакции гидратации CO_2 в почках человека в минуту образуется около 300 *мэкв/л* ионов H^+ (Maren, 1967г.). Общее же количество ионов H^+ , образующихся в почке в минуту, составляет примерно 1500 *мэкв/л*. Скорость некатализируемой реакции $H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ возрастает при снижении рН.

Ацидогенез обеспечивает выведение кислых компонентов фосфатного буфера (в процессе образования кислой мочи происходит превращение $HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^-$), а также слабых органических кислот: молочной, лимонной, β -оксимасляной и др. (160, 161, 164, 177, 179, 181, 276, 281, 298, 305, 306).

Процесс выделения эпителием почечных канальцев ионов H^+ происходит против электрохимического градиента с затратой большого количества энергии и требует одновременной реабсорбции эквивалентного количества ионов Na^+ . Уменьшение реабсорбции натрия, как правило, сопровождается снижением ацидогенеза.

Реабсорбированные в результате ацидогенеза ионы Na^+ образуют в крови вместе с HCO_3^- , выделяемым из эпителия почечных канальцев, бикарбонат натрия. Ионы H^+ , декретируемые клетками почечных канальцев, вступают во взаимодействие с анионами буферных соединений, образуя так называемую титруемую кислоту. Ацидогенез обеспечивает выделение преимущественно анионов карбонатного и фосфатного буферов, а также анионов слабых органических кислот.

При фильтрации соединений, содержащих анионы сильных органических и неорганических кислот (Cl , SO_4^{2-}), в почках включается другой механизм — аммиогенез, обеспечивающий выведение кислот и предохраняющий от снижения рН мочи ниже критического для клеток почечного эпителия уровня.

Аммиогенез (образование иона NH_4^+) происходит на уровне дистальных канальцев и собирательных трубок. Образующийся в эпителии почечных канальцев NH_3 поступает в просвет канальцев, где взаимодействует с ионами H^+ , происходящими от ацидогенеза. Таким образом, NH_3 обеспечивает, с одной стороны, связывание ионов H^+ , а с другой — выведение анионов сильных кислот в виде аммонийных солей, в составе которых ионы H^+ не оказывают повреждающего действия на эпителий канальцев.

Источником аммония является в основном глутамин, извлекаемый почкой из крови в больших количествах. Около 60% NH_3 образуется из глутамина путем его дезаминирования под действием фермента глутаминазы-I. Остальные 40% аммиака образуются из аспарагина, аланина, гистидина и частично из глицина, лейцина, аспарагиновой кислоты, метионина и некоторых других аминокислот.

Полагают, что часть ионов NH_4^+ образуется не в просвете канальцев, а внутри почечного эпителия, откуда затем путем пассивной диффузии переходит в просвет канальца. Так как аммиогенез тесно связан с ацидогенезом, очевидно, что концентрация аммония в моче находится в прямой зависимости от концентрации в ней ионов H^+ . Закисление крови, приводящее к снижению рН канальцевой жидкости, способствует диффузии аммиака из клеток. Интенсивность экскреции аммония определяется также скоростью его продукции и скоростью потока мочи, от которой зависит время контакта между канальцевой жидкостью и эпителием почечного канальца и, следовательно, своевременное удаление образующегося иона из клетки.

Имеются данные в пользу того, что в регуляции экскреции почками кислот существенная роль принадлежит хлоридам. В частности установлено, что увеличение реабсорбции ионов HCO_3^- , как правило, сопровождается увеличением реабсорбции хлоридов. Ион Cl^- в общем пассивно следует за катионом Na^+ . Повышение концентрации бикарбонатов (HCO_3^-) в моче обычно сопровождается снижением содержания в них хлоридов таким образом, что сумма этих анионов оказывается эквивалентной количеству ионов Na^+ (Matthews, O'Connor, 1968г.). Имеются мнения, что изменение транспорта хлоридов является следствием первичного изменения секреции ионов H^+ и реабсорбции бикарбоната и обусловлено необходимостью поддержания электронейтральности канальцевой мочи. Согласно другой точке зрения, первично изменяется транспорт хлоридов.

Кроме механизмов ацидо- и аммионогенеза, в сохранении иона Na^+ при закислении крови существенная роль принадлежит секреции ионов K^+ . Калий, освобождающийся из клеток при снижении рН крови, экскрецируется почечными канальцами в повышенном количестве; одновременно при этом происходит увеличенная реабсорбция Na^+ . Этот обмен регулируется минералокортикоидами (альдостерон, дезоксикортикостерон).

В нормальных условиях почки выделяют преимущественно кислые продукты обмена. При увеличении поступления в организм оснований реакция мочи становится более щелочной вследствие усиленного выделения солей Na^+ и K^+ .

Определенную роль в выделительной регуляции кислотно-щелочного гомеостаза играет желудочно-кишечный тракт. Клетки слизистой оболочки желудка секретируют соляную кислоту, образующуюся из ионов Cl^- , поступающих из крови, и ионов H^+ , происходящих из желудочного эпителия. В обмен на хлориды в кровь в процессе желудочной секреции поступает бикарбонат. Защелачивание крови, однако, при этом не происходит, так как ионы Cl^- желудочного сока вновь всасываются в кровь в кишечнике. Эпителий слизистой кишечника секретирует щелочной сок, богатый бикарбонатами. При этом ионы H^+ переходят в кровь в виде HCl . Кратковременный сдвиг реакции сразу же уравнивается обратным всасыванием бикарбоната в кишечнике. В то время как почки концентрируют и выделяют из организма главным образом H^+ и одновалентные катионы, кишечный тракт концентрирует и выделяет двухвалентные щелочные ионы. При кислой диете увеличивается выделение главным образом двухвалентных Ca^{2+} и Mg^{2+} , при щелочной — выделение всех катионов.

Таковы важнейшие гомеостатические механизмы, обеспечивающие постоянство активной реакции крови.

Расстройства кислотно-щелочного гомеостаза могут возникнуть в результате длительного непрерывного действия даже умеренных по интенсивности возмущающих факторов, а также в тех случаях, когда влияние возмущающих факторов кратковременно, но по своей интенсивности они выходят за пределы возможностей экстренно мобилизуемых гомеостатических механизмов. Нарушение кислотно-щелочного баланса может развиваться также вследствие первичного поражения того или иного звена гомеостатической системы, обеспечивающей его постоянство. Так, например, ослабление приспособительной способности дыхательного аппарата, нарушения функции почек различной этиологии могут создать благоприятные условия для расстройства кислотно-щелочного гомеостаза при самых незначительных дополнительных нагрузках на регуляторные механизмы и даже в обычных условиях жизнедеятельности.

Таким образом, абсолютная или относительная недостаточность гомеостатических механизмов (или их резервных возможностей) может стать основой нарушений кислотно-щелочного баланса внутренней среды организма и привести к возникновению ацидоза или алкалоза, изменяющих реологические свойства крови.

По степени компенсации все ацидозы и алкалозы подразделяют на компенсированные и некомпенсированные. Компенсированными ацидозами и алкалозами называются такие состояния, когда изменяются абсолютные количества H_2CO_3 и NaHCO_3 , но отношение $\text{NaHCO}_3 : \text{H}_2\text{CO}_3$ остается в нормальных пределах (20:1 или близко к этому). При сохранении указанного отношения pH крови существенно не изменяется, что и является показателем состояния компенсации ацидоза или алкалоза.

Соответственно некомпенсированными ацидозами и алкалозами называются такие состояния, когда изменяется не только общее количество H_2CO_3 и NaHCO_3 , но и их соотношение, результатом чего является сдвиг pH крови в ту или другую сторону за пределы крайних значений нормы.

Известны многочисленные варианты классификаций различных форм ацидозов и алкалозов. Необходимо отметить, что практически во всех этих классификациях понятия «негазовый» и «метаболический ацидоз» (resp. алкалоз) употребляются как синонимы. Однако такое отождествление терминов не может считаться оправданным.

Негазовый ацидоз (алкалоз) — понятие собирательное, включающее все возможные формы нарушений кислотно-щелочного гомеостаза (независимо от механизма развития), ведущие к первичному изменению содержания бикарбоната крови, т. е. знаменателя дроби в управлении:

$$pH = K \frac{H_2CO_3}{NaH_3CO_3} \quad (1.36.)$$

Развитие негазового ацидоза может быть обусловлено увеличением поступления кислот извне, нарушениями обмена веществ или неспособностью почек выводить кислоты либо, напротив, чрезмерным выведением оснований через почки и желудочно-кишечный тракт.

Следовательно, метаболическими ацидозами, в точном смысле этого слова, можно называть лишь такие ацидозы, которые развиваются вследствие нарушений обмена веществ, приводящих к избыточному накоплению кислот. Ацидозы, которые обусловлены затруднением выведения кислот из организма или чрезмерной потерей оснований, следует отнести к категории выделительных ацидозов.

Термин «метаболический алкалоз» в большинстве случаев используется неверно, так как при самых различных нарушениях обмена веществ в крови, как правило, накапливаются кислые продукты, а не щелочи. Негазовый алкалоз в подавляющем большинстве случаев развивается либо вследствие задержки щелочей при нарушении функции почек, либо в результате чрезмерной потери кислот. Следовательно, такие алкалозы относятся к категории выделительных, а не метаболических. Алкалозы, возникающие при приеме больших количеств щелочной пищи или при введении щелочных лекарств, также, очевидно, нет оснований относить к категории метаболических.

Исходя из приведенных соображений, классификацию нарушений кислотно-щелочного равновесия можно представить в виде следующей схемы (включающей некоторые сведения об их этиологии).

Соответствующая метаболическому фактору термодинамическая сила X_s обуславливает появление своего спаренного тока J_s во всей макросистеме, которая переходит из стационарного состояния в состояние движения. Термодинамические сигналы с самого начала воспринимаются внутриклеточно в системе нуклеиновых кислот. Генетическая подсистема перестраивает энзиматическую систему в области оболочковой подсистемы и усиливает (в рамках реактивного синдрома) возникновение положительной энтропии. Следовательно, термодинамический возбуждающий ток J_s спаривается с эндогенным тормозящим током $J^*_в$, зарождая соответствующую силу X^* . Фактически происходит ряд спаренных действий, которые стремятся уравновесить систему и вернуть организм в стационарное состояние. Источник энтропии энзиматической подсистемы изображается следующим соотношением:

$$\sigma'^n = \sum_{j=1}^n (X'_j + X''^n_s)(J'_j + J''^n_s) \quad (1.37.)$$

а источник энтропии оболочковой подсистемы, — соотношением:

$$\sigma^{n*} = \sum_{j=1}^n (X^n_j + X^{n*}_s)(J^n_j + J^{n*}_s) \quad (1.38.)$$

Из формул (1.37.) и (1.38.) ясно, что $\sigma^* > \sigma$, благодаря появлению добавочного эндогенного энергетического тока J_s^* вызванного термодинамическим энергетическим током, J_s и направленного против действия сил атмосферного давления. Подобная энергетическая добавка осуществляется в клетке, главным образом, при помощи гликолиза, происходящего на уровне клеток внутренних органов и мозгового слоя надпочечников с последующим образованием катехоламинов – адреналина, норадреналина и дофамина. Последние могут рассматриваться как последовательные звенья в ряду превращений аминокислот фенилаланина и тирозина, активно участвующих в активности ТПС Дифференциация адреналина и норадреналина по метильной группе определяется различной реакцией среды: рН 4,6 для окисления адреналина, рН 7,2 – для окисления адреналина и норадреналина.

Таблица 1.6.

Содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), гидрокортизона, кортикостерона, их свободных и связанных с белком форм в крови у обследованных (в мкг/100мл) расчетным методом

	Формы гормона	11-оксикортикостероиды		Гидрокортизон		Кортикостерон	
		М±m	P	М±m	P	М±m	P
Физический покой	Суммарная	17,0±1,5		14,2±1,0		3,0±0,9	
	Связанная	15,8±1,3		12,8±1,0		2,5±0,5	
	Свободная	1,9±0,4		1,2±0,2		0,5±0,3	
Умеренная нагрузка	Суммарная	23,0±2,1	>0,2	14,0±3,7	>0,5	4,4±0,5	>0,5
	Связанная	19,8±2,5	>0,5	15,0±3,2	>0,5	3,2±0,9	>0,5
	Свободная	3,2±0,6	<0,01	1,9±0,6	>0,5	1,2±0,4	>0,5
Отдых	Суммарная	22,2±0,9	<0,001	17,4±0,8	<0,01	3,7±0,4	>0,5
	Связанная	18,0±0,7	<0,05	15,4±0,8	<0,01	2,8±0,3	>0,5
	Свободная	4,5±0,6	<0,01	1,9±0,4	>0,5	1,2±0,5	>0,5
Механическая нагрузка	Суммарная	24,8±1,7	<0,001	15,0±1,7	>0,5	9,5±5,8	
	Связанная	20,2±1,7	<0,01	13,1±3,2	>0,5	7,1±5,1	
	Свободная	4,5±1,2	<0,01	1,7±0,5	>0,5	2,3±1,0	

Функциональная обратимость метаболических процессов в клетке зависит от величины и длительности действия окружающей среды

на организм и возникновение добавочного эндогенного термодинамического тока J_s^* , связанного с рН среды и температурой, определяющей скорость диффузии газов. Иначе говоря, условие для выживаемости клетки, то есть минимальное условие для того, чтобы макросистема оставалась, с термодинамической точки зрения, неадиабатической и на новой ступени ее деятельности, к которой ее принуждает сила X_s , состоит в том, чтобы $\sigma^* \geq \sigma$. Это условие обеспечивается наличием $J_s^* \geq 0$, то есть уровнем деятельности клеточных термодинамических subsystemов в энергетическом ритме, по крайней мере равному ритму кардио-пульмональной системы, определяющей уровень CO_2 и растворимость кислорода. Возможная негативация J_s^* является следствием функционального истощения клеточных термодинамических subsystemов, обуславливающих появление энтропии, истощения с последующим быстрым физическим расстройством структурных элементов.

Между воздействием внешних факторов и ответной реакцией организма имеется промежуток времени, который сопровождается стабилизацией температурных показателей и отражает состояние, во время которого $\sigma^* \geq \sigma$ остается без изменений.

Комбинации компенсаторно-приспособительных реакций, которые использует организм для поддержания гомеостаза, исключительно разнообразны. Однако принципы их действия весьма однотипны и немногочисленны. Один из них заключается в непрерывном изменении физиологических функций организма, соответствующем колебаниям силы и частоты действия факторов окружающей среды. Эти изменения функций взаимосвязаны с изменениями клеточного состава крови, изменениями температуры в вышеуказанных исследуемых точках и сопровождаются изменениями сократительной деятельности сердца и скелетных мышц в условиях повышенной физической нагрузки, в учащении дыхания в этих же условиях, в интенсификации секреции клеток желудочно-кишечного тракта при различных пищевых режимах, в напряженной деятельности костного мозга в условиях гипоксии, в так называемом, общем адаптационном синдроме, обусловленном интенсификацией функций нервной системы и ряда органов эндокринной системы, и др. Этим обеспечивается немедленный адекватный ответ организма на остро меняющиеся условия окружающей среды.

Второй механизм действия компенсаторно-приспособительных реакций заключается в том, что вследствие их развертывания организм становится все менее чувствительным (иммунным) к повторному действию всего разнообразия психических, физических, химических,

инфекционных и неинфекционных факторов окружающей среды. Это достигается путем сложных и разнообразных структурно-функциональных внутриклеточных перестроек связей $H - H$, CO , $C = O$; NH , NO с участием P и Fe , обусловливаемых физико-химическими особенностями раздражителя в каждом конкретном случае (выработка специфических антител, изменения ферментных систем, определяющих реологические свойства крови, активность ТПС и делающие организм нечувствительным к токсическим веществам, привыкание как к отрицательным, так и к положительным факторам психологической природы).

При значительном разнообразии компенсаторно-приспособительных реакций, с помощью которых организм стойко поддерживает постоянство своей внутренней среды, всех их объединяют некоторые общие черты. Одна из них состоит в том, что эти реакции, все без исключения, формируются из функций организма, отличаясь друг от друга лишь своеобразием комбинаций тех или иных функций в каждом конкретном случае. Так, общий адаптационный синдром представляет собой производную от функций нервной и эндокринной систем, интегрирующих главные метаболические пути в клетках паренхиматозных органов, что проявляется в системах метаболизма и гемодинамики. Основой приспособительных колебаний артериального давления являются изменения функциональной активности органов нейроэндокринной системы и сократительной деятельности миокарда, непрерывные приспособительные колебания сосудистого тонуса обеспечиваются функциями нервной системы, клеток, секретирующих биологически активные вещества, и гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Адаптацию к изменениям содержания кислорода в окружающей среде контролируют газотранспортные функции кровеносной и ряда других систем, заживление дефектов тканей происходит вследствие содружественного функционирования различных клеток соединительной ткани, компенсация повреждений одних центров нервной системы строится на соответствующей перестройке функций других ее отделов. Таким образом, первая общая черта компенсаторно-приспособительных реакций организма состоит в том, что все они представляют собой ту или иную биохимическую комбинацию. И поэтому, какими бы сложными и загадочными ни казались эти реакции, они всегда в зависимости температурных показателей активных точек могут быть разложены на простейшие одностадийные реакции элементов газового состава атмосферы. Вторая черта, объединяющая компенсаторно-приспособительные реакции организма, заключается в том, что обычно они характеризуются изменениями температурных показателей и сопровождаются изменениями функций, из которых

комбинируются вариации ответных реакций организма. Эта особенность компенсаторно-приспособительных реакций вполне объяснима в свете основной закономерности процесса жизнедеятельности, заключающейся в непрерывном уравнивании двух противоречивых его начал – распада и синтеза веществ. По существу, на достижение именно этого стереотипного простого конечного результата и настроена вся бесконечно сложная система гомеостаза и гемостаза. Как приспособительные, так и, особенно, компенсаторные реакции организма запускаются под влиянием на него более сильных, чем обычно, или так называемых сверхсильных раздражителей. Немедленный ответ организма на действие любых факторов выражается в изменениях частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и в изменениях расходования энергии той или иной его системой (интенсификация мышечной деятельности при повышенной физической нагрузке, возрастание теплоотдачи в условиях высокой температуры окружающей среды, возбуждение нервной системы при эмоциональном стрессе и др.), что сопровождается усиленным распадом веществ (структур). Чтобы в этих чрезвычайных условиях сохранить необходимое для продолжения нормальной жизнедеятельности равновесие между процессами разрушения и созидания в степени, эквивалентной возросшему распаду веществ, усиливается их синтез и соответственно этому - реконструкция структур. В итоге происходит восстановление гомеостаза только на более высоком уровне энергетических отношений. Отсюда понятно, почему выполнение компенсаторно-приспособительными реакциями этой центральной своей задачи, как правило, сопряжено с интенсификацией функций, отражаемых в приводимой формуле: $W_p = -P_{ex} \Delta V = -P_{ex} \cdot V_{газ}$.

В этот процесс вовлекаются разные органы, ткани и отделы одного и того же органа (волевое напряжение, сопровождающееся замедлением сердечной деятельности или угнетением сокоотделения в желудке; интенсификация одних эмоций, влекущая одновременное подавление других; гипертонус сосудов кожи, обуславливающий приспособительное ослабление функции ее потовых желез в условиях общего охлаждения организма; усиленная продукция одних пищеварительных ферментов на данную пищу при одновременном торможении других и т. д.). Другими словами, компенсаторно-приспособительные реакции организма всегда формируются не на основе усиления или ослабления функций, а путем их усиления и ослабления одновременно. Усиление функций наблюдается значительно чаще, чем ослабление. Первый компонент «бросается в глаза» и поэтому только с ним привыкли традиционно связывать эффективность приспособительных реакций. Важно учитывать, что в системе целостного организма эти

антагонистические элементы приспособительных реакций в конечном счете действуют как синергисты, усиливая друг друга и в итоге повышая эффективность этих реакций, изменяя активность ТПС. Притормаживая одни функции, отключая их от общей работы, организм тем самым получает возможность значительно большей экономии энергии и концентрации сил для интенсификации других, в данный момент наиболее жизненно важных. Таким образом, в принципе адаптация – это, прежде всего, изменение скоростей биологических реакций, обусловленных кровотоком. Диапазон этих изменений очень велик: в экстремальных условиях интенсивность биологических реакций возрастает в десятки, а некоторые считают, что даже в сотни раз.

Третья общая черта, свойственная всем компенсаторно-приспособительным реакциям, заключается в том, что все они разворачиваются на принципиально единой, стереотипной материальной основе системы кровообращения, кроветворения с включением морфометрических размеров капилляров (соматического и кардиального), гепатоцита, клеточного и межклеточного пространства и взаимосвязаны с непрерывным варьированием интенсивности обновления и гиперплазии клеточного состава тканей и внутриклеточных структур, структурно-кинетических элементов крови. При этом структурно – кинетические элементы крови проявляют регулирующие функции реологических свойств крови и плазмы, вытекающих из законов сохранения массы и количества движения.

Из всего изложенного вытекает следующее общее положение: компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз, не являются какими-то особыми реакциями организма, а представляют собой разнообразные комбинации его физиологических функций, разворачивающихся на той же, что и в норме, материальной основе и, как правило, с большей, чем обычно, интенсивностью. Это положение не ново, оно только подтверждает и развивает мысли выдающихся патологов прошлого. А.П.Полунин (1856г.) подчеркивал, что «различие здорового и больного тела заключается только в разнице условий, при которых обнаруживаются законы жизни явлениями, и как бы жизненные явления ни казались различными, это различие зависит не от новых законов, но от новых условий». Р.Вирхов (1859г.) утверждал: «Я все-таки попытаюсь в продолжение наших чтений доказать, что для каждой патологической формы существует физиологический образец и что происхождение такой формы всегда может быть сведено на один из предсуществовавших уже в организме образовательных процессов». К.Бернар (1866г.) писал о соотношении физиологического и патологического: «Мы не в состоянии найти никакого коренного различия между природой явлений физиологических, патологических и

терапевтических. Все эти явления происходят по законам, которые, будучи свойственны живой материи, тождественны по своей сущности и различаются только вследствие различных условий, в которых обнаруживаются явления. Мы увидим впоследствии, что физиологические законы повторяются и в патологических явлениях». К. Бернару (1866г.) принадлежит весьма образное сравнение: «Осмелится ли кто-нибудь утверждать, что нужно различать законы жизни в патологическом состоянии от законов жизни в состоянии нормальном? Это означало бы различать законы механики в разрушающемся доме от механических законов прочно стоящего дома». И.В.Давыдовский (1969г.) писал, что «фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии».

Эти высказывания полностью сохраняют свою силу и в наши дни. Так, нам неизвестны приспособительные и компенсаторные реакции, которые возникали бы исключительно при той или иной болезни и не использовались бы организмом частично или полностью и в так называемых обычных условиях существования. И это вполне согласуется с высказанным выше положением о том, что компенсаторно-приспособительные реакции формируются из нормальных функций организма. Действительно, последние являются производным от жизнедеятельности клеток различных органов и тканей, а новые типы клеток в организме ни при каких условиях не образуются и, следовательно, не могут появиться и никакие новые, необычные для него функции. Поэтому при таких обстоятельствах единственное, что может делать организм, реагируя на внешние воздействия, — это бесконечно варьировать комбинации из все того же стандартного набора своих функций как из своего рода биологических кирпичиков, подобно тому как обычный кирпич является стандартной единицей бесконечного разнообразия архитектурных творений. Таким образом, следует говорить не о принципиальных качественных отличиях компенсаторно-приспособительных реакций организма от нормальных, а лишь об известном их своеобразии, вытекающем из-за изменения температурного режима. Будучи в определенной мере новыми, одновременно в равной мере являются и «старыми», свойственными нормальной его жизнедеятельности.

Одной из главных задач: дальнейшей разработки учения о гомеостазе является уточнение того, насколько «прочны» механизмы, лежащие в его основе, как долго они могут выдерживать высокие нагрузки при сильных и длительных патогенных воздействиях. Речь, следовательно, идет о потенциальных возможностях системы гомеостаза в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма при неблагоприятных условиях среды. Нередко этот аспект учения о го-

меостазе обозначают как проблему надежности биологических систем (Астафьев А.К.,1967г.; Мак-Каллок У.,1964г.). Необходимость интенсивной разработки этой проблемы диктуется прежде всего тем, что она теснейшим образом связана и в значительной мере определяет решение таких важных проблем клинической медицины, как проблема незаболеваемости, компенсации нарушенных функций, выздоровления и др.

Понятие о надежности биологических систем в зависимости от терморегуляторных особенностей имеет различные аспекты: физиологический и патофизиологический, биохимический, иммунологический, генетический, морфологический. В задачу последнего входит ответ на вопрос о том, как материально обеспечиваются многочисленные механизмы гомеостаза и на какой структурной основе покоятся известная «прочность», «выносливость», «надежность» этих механизмов. Из того, чтобы было изложено об определяющей роли физиологических функций организма в формировании его адаптационных реакций, вытекает, что проблема структурных основ надежности биологических систем сводится по существу к вопросу о том, как материально обеспечивается широкий диапазон ферментативных приспособительных колебаний интенсивности физиологических функций организма. Современные исследования показывают, что это обеспечение строится на нескольких основных принципах (2, 10, 17, 28, 78, 81, 82, 84, 93, 95, 102, 118, 152, 169, 195, 199, 201, 203).

Первый из них заключается в том, что в состоянии относительно функционального покоя из общего числа одноименных структур активно функционирует лишь какая-то их часть. По мере изменения функциональных требований к данному органу соответственно изменяется и число активно функционирующих структур из имеющихся в норме: при повышении функциональной нагрузки в активную работу включается все большее их число, при ее снижении число структур, отличающихся интенсивным биосинтезом, снижается. Этот принцип на ультраструктурном уровне был выявлен путем электронно-микроскопического изучения кардиомиоцитов при функциональных нагрузках. Он выражался, в частности, в неодинаковом виде митохондрий в одной и той же клетке и был обозначен как феномен мозаичности клеточных органелл (Саркисов Д. С, Втюрин Б.В.,1964г.). Это наблюдение было подтверждено в многочисленных электронно-микроскопических исследованиях клеток различных органов, причем чаще стали использовать термин «гетерогенность». В дальнейшем указанное явление, рассмотренное в физиологическом аспекте, было обозначено как принцип попеременной (асинхронной) работы одноименных структур (Саркисов Д.С,1973г.), или принцип перемежающейся-

ся активности функционирующих структур (Крыжановский Г.Н., 1973г.). Этот принцип был известен давно, но по понятным причинам сфера его действия еще 20 – 30 лет назад, казалось, ограничивается лишь органным и тканевым уровнями. Речь при этом шла о неодновременном функционировании ацинусов легких, нефронов, печеночных долек, капилляров и т.д., т.е. структур, видимых в световой микроскоп. Глубже, т.е. внутриклеточно, эта структурированность живой системы была уже все слабее различима, что и давало повод считать изменения, которые происходят в клетке, как чисто функциональные, физико-химические, развертывающиеся в гомогенной коллоидной среде ядра и цитоплазмы. (8, 41, 67, 69, 92, 95, 96, 97, 106, 159, 160, 161). Результаты сопоставления современных методов структурно-функционального анализа, и в первую очередь электронно-микроскопической радиоавтографии, не оставляют сомнений в том, что, во-первых, неструктурированных компонентов в ядре и цитоплазме вообще не существует и что, во-вторых, принцип асинхронной работы одноименных структур на тканевом уровне не «обрывается», а столь же четко проявляется и на всех ультраструктурных уровнях. В зависимости от требований, предъявляемых к клетке, непрерывно колеблется число активно функционирующих (уровень биосинтеза) органелл из общей их массы, субструктур в каждой органелле, молекул ферментов из общего их числа и, наконец, генов, обеспечивающих продукцию специфических белков через информационную РНК. Таким образом, процесс варьирования числа активно функционирующих структур из общей их массы представляет собой один из универсальных принципов материального обеспечения гомеостаза, т. е. таких, которые справедливы для всего диапазона структурных уровней организма, начиная от системного и кончая молекулярным, которые взаимосвязаны работой, изменением температуры и объема: $W_p = - P_{ex} \Delta V = - P_{ex} \cdot V_{газ}$.

Второй принцип состоит в том, что при более или менее длительной функциональной нагрузке, когда оказывается недостаточным включение в активную работу даже всех структур, которыми располагает орган, происходит увеличение их числа, т.е. гиперплазия, количественно соответствующая уровню возросшей функциональной нагрузки. Этот процесс последовательно охватывает все структурные уровни, начиная с молекулярного: амплификация (увеличение числа) генов, ускоренный синтез новых молекул белка, увеличение числа субединиц клеточных органелл, нарастание их числа (митохондрий, эндоплазматической сети), сопровождающееся увеличением клетки, и, наконец, возрастание числа клеток в результате их деления. (6, 12, 13, 14, 15, 16, 195, 196, 200, 203, 278, 279, 290, 295, 296).

Если в процессе функционального перенапряжения или под влиянием сильного патогенного воздействия часть структур погибает, то немедленно усиливается их репродукция и необходимое число структур быстро восстанавливается в результате репаративной регенерации. Раньше считали, что последняя разворачивается лишь на органном и тканевом уровнях, однако теперь стало очевидным, что репаративная регенерация – явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному, включая молекулярный (регенерация поврежденной структуры ДНК). Так, после патогенного воздействия и повреждения ДНК происходит ее «залечивание», осуществляемое последовательной работой репаративных ферментов. Они «узнают» поврежденный участок, расширяют его, т. е. как бы очищают место повреждения, а затем «застраивают» образовавшуюся брешь по комплементарной неповрежденной нити ДНК и «сшивают» встроенные нуклеотиды. Самым замечательным в этом процессе репарации ДНК с точки зрения общей патологии является то, что он как бы в миниатюре повторяет те главные звенья регенераторного процесса, которые мы привыкли наблюдать при его разворачивании на тканевом уровне – повреждение, ферментативное расщепление омертвевших тканей и очищение зоны повреждения в пределах здоровых тканей, заполнение образовавшегося дефекта новообразованной тканью того же типа (полная регенерация) или соединительной (неполная регенерация). Это свидетельствует о том, что при всем кажущемся бесконечном разнообразии процессов, разворачивающихся в организме, каждый из них в принципе протекает на основе некоторой универсальной, общей для всех уровней организации типовой схемы.

Из изложенного видно, что хотя по традиции отмеченные механизмы структурного обеспечения приспособительных колебаний функциональной активности органов называют по-разному, изменение числа активно функционирующих структур, гиперплазия, репаративная регенерация в сущности имеют в виду всегда принципиально одно и то же стереотипное явление – увеличение числа структур, разворачивающихся на всех уровнях организации и вызывающих изменения активности ТПС. В свете этого положения устаревает и уходит в прошлое традиционное деление процессов, сопровождающихся увеличением размеров структурных образований организма на так называемые гипертрофию и гиперплазию: во всех без исключения случаях в основе увеличения объема ткани лежит нарастание не какой-либо однородной ее массы, а числа структур. Гипертрофия органа сопровождается увеличением числа клеток, увеличение клетки – нарастанием числа органелл и увеличением каждой органеллы (феномен «матрешки»), т.

е. всегда имеется гиперплазия структур. Понятие о компенсаторной гипертрофии устарело, по существу же есть только компенсаторная гиперплазия.

Три следующие специфические особенности центрального механизма материального обеспечения гомеостаза – гиперплазии структур – придают ему исключительную надежность, выносливость, прочность.

Первая из этих особенностей состоит в высокой степени временной синхронизации между силой действия раздражителя и разворачиванием гиперпластического процесса, что сопровождается изменениями температурных реакций химических процессов, а также временного фактора обмена информацией организма с внешней средой (энтропией энергии). Физиологами давно уже была подчеркнута важность проблемы скорости физиологических реакций (Баркрофт Д., 1935г.), а для биохимиков стало привычным говорить об интенсивности и скорости синтеза белков, нуклеиновых кислот, темпах их обновления и т. д.

Изменение ЧСС, ЧД при неизменных температурных количественных показателях (сила X) вызывает возникновение особенно глубоких расстройств системы, а нарастание положительной энтропии, а также и внутренние тормозящие токи иногда не располагают временем; в подобных случаях организм может быстро дойти до состояния равновесия (смертельный исход). В этом смысле нарушенный метаболизм можно рассматривать как нападение, направленное против вида, способное, в некоторых случаях, вывести индивид из его филогенетической цепи развития –соответствия системы кроветворения, периферического состава крови, определяющих соответствие метаболизма и кровообращения (рис.1.7.).

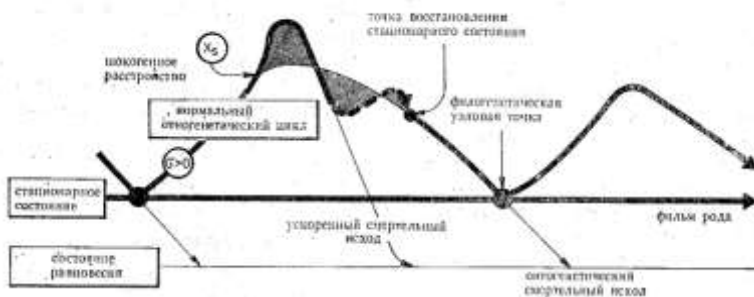


Рис.1.7. Последовательность метаболических процессов и их связь с температурными показателями

Эти изменения частоты пульса и частоты дыхания взаимосвязаны с давлением кислорода в атмосфере и атмосферным давлением, концентрацией азота атмосферы и концентрацией кислорода атмосферы, значениями морфометрических размеров кардиального и соматического капилляров. $\Phi_a \sim 461$ – средняя скорость доставки кислорода, $\text{см}^3/\text{сек}$

$$\Phi_a = \left(\frac{1z}{\frac{3 \times 10^8 \text{ м/с}}{461 \text{ м/с}} \times 0,015 \text{ см} \times 0,057 \text{ см} \times 0,042 \text{ см}} \times \frac{Ps}{\text{ЧД}} \times \frac{79\%}{21\%} \right) \div 10 \times 0,131 \quad (1.39.)$$

- где, Φ_a - артериальный приток, г/л;
 $3 \times 10^8 \text{ м/с}$ - скорость света;
 Ps - частота пульса;
 ЧД - частота дыхания;
 79% - содержание азота в атмосфере;
 21% - содержание кислорода в атмосфере;
 10 - коэффициент перерасчета см^3 в литры;
 $0,131$ - константа Крога.

Концентрация гемоглобина (Hb, г/л) определяется функцией теплорегуляции, взаимосвязанной со множеством регуляторных факторов кардиопульмональной системы и ЛРК, где главными являются система кровообращения и средняя скорость доставки кислорода тканям (Φ_a), которая, в свою очередь, зависит от характеристик температур вышеуказанных областей, диаметра эритроцитов, метрических размеров капилляра (соматического и кардиального) и лейкоцитарной формулы (Φ_v):

$$\Phi_v = \left[\frac{t_{лс} \times 1z}{(\sum \text{общ} - t_{аб}) \times d_{эп} \times K_{рк} \times 0,057 \text{ см} \times 0,015} \times \frac{CN - CO_2(\%)}{п.я. + с.я(\%)} \right] \times \frac{\sum T}{t_{стаб}} \times \frac{t_{с(л+n)}}{t_{аб}} \quad (1.40.)$$

- где,
 Φ_v - венозный отток, г/л;
 $t_{аб}$ - температура абдоминальная, $^{\circ}\text{C}$
 $t_{лс}$ - температура в области левой сонной артерии, $^{\circ}\text{C}$
 $t_{пс}$ - температура в области правой сонной артерии, $^{\circ}\text{C}$
 $\sum \text{общ}$ - сумма температур всех 5 точек
 $d_{эп}$ - диаметр эритроцита, см

- $K_{рк}$ - коэффициент растворимости кислорода в жидких средах (~300 000)
 - 0,057 - длина соматического капилляра, см
 - 0,015 - длинна кардиального капилляра, см
 - CN - коэффициент концентрации азота в атмосфере
 - CO₂ - коэффициент концентрации кислорода в атмосфере
 - п.я. - концентрация палочкоядерных нейтрофилов
 - с.я. - концентрация сегментоядерных нейтрофилов
 - $t_{стаб}$ - время стабилизации температурного показателя точек (180-720сек)
 - $t_{с(л+п)}$ - сумма температур сонных артерий
- Следовательно, активность ТПС будет равна:

$$ТПС = \phi_a - \phi_b \text{ (1.41.)}$$

Статистическую обработку результатов проведенных исследований выполняли на персональном компьютере типа IBM Pentium 4 с помощью прикладных программ PARADOX 2002, QWATTRO PRO 2002. "БИОСТАТ" и STATISTICA 5.773. Графическая обработка и представление материалов проведена в пакетах прикладных программ EXCEL 2002, STATISTICAL.773 и LOTUS 123.

В плане обсуждаемой проблемы адаптации и компенсации нарушенных функций патолога больше интересует не столько теоретическая сторона вопроса, т.е. возможность интенсификации биологических процессов вообще, сколько практический его аспект, а именно то, насколько адекватно непрерывной смене воздействий окружающей среды меняется уровень биосинтетических процессов в клетке, взаимосвязанных с кровообращением и активностью ТПС. Ведь очевидно, что, чем более сближены во времени действие фактора окружающей среды и ответ на него организма, тем точнее и эффективнее приспособительная реакция последнего. В противном случае материальные ресурсы органа, вполне достаточные потенциально, но не реализованные вовремя, т.е. синхронно с действием патогенного фактора, не могут предотвратить разрушительного влияния последнего.

Изучение особенности приспособительных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды показывает, что одним из наиболее важных свойств этих реакций является лабильность, гибкость процесса гиперплазии структур, т. е. способность организма менять интенсивность их расходования и новообразования в зависимости от частоты и силы действия различных факторов окружающей и внутренней среды. При разнообразных изменениях частоты

и силы действия раздражителя интенсивность новообразования структур непрерывно меняется, устанавливаясь в каждый данный момент на уровне, предотвращающем возникновение несовместимого с жизнью их дефицита. В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, адекватный частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды (Саркисов Д.С. и др., 1975г., 1977г.). В таких случаях намечается тесный контакт между проблемой адаптации и проблемой биологических ритмов, причем последняя проблема, будучи во многом отвлеченно биологической, в данном конкретном случае приобретает значение практически важной в медицинском отношении. По сути дела в центре внимания оказываются не биологические ритмы организма, взятые обособленно, а их соотношение с ритмами воздействий окружающей среды, в том числе патогенными. Если ритм действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, последний оказывается адаптированным к данному фактору, он его «не чувствует», поскольку к каждому очередному вредному воздействию успевает восстановить свою структуру, поврежденную после предшествующей атаки. Если оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур, последний перестраивается: учащается настолько, чтобы прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на тот или иной орган. Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями числа активно функционирующих (интенсивно обновляющихся) структур, но изменениями, происходящими в строгом временном соответствии между частотой и силой воздействия раздражителя с последующим изменением хода биохимических реакций, сопровождающихся изменениями временных параметров обмена информацией между внешней средой и организмом.

Подчеркивая высокую лабильность ритма изменения активности ТПС, ее способность быстро перестраиваться в соответствии с меняющимися частотой и силой внешних воздействий, следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже «несжимаемые» сроки развертывания этой перестройки и, в частности, гиперплазии ультраструктур и расширения материальной базы клетки, раньше которых они произойти не могут. Указывают, что повышение активности ферментных систем после введения индукторов наблюдается спустя 5 – 6 часов (Тиунов Л.

А.,1981г.). Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК, т. е. появление новых ее матриц, происходит не ранее чем через 24 – 30 часов после начала действия патогенного фактора, и как бы ни увеличивалась его доза или частота его воздействия, этот срок оказывается неизменным. Еще позже (через несколько суток) разворачивается иммунный ответ организма на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации, в течение которого могут возникнуть серьезные, а может быть, и необратимые повреждения органов и тканей. Однако, как правило, этого не происходит вследствие того, что, пока репликация ДНК обеспечит появление новых клеток или полиплоидию (гипертрофию) существующих, т.е. разворачивание новых «производственных мощностей», клетка использует те материальные ресурсы, которые у нее имеются к моменту действия раздражителя. Это, в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК за счет включения в активную работу структур, до этого активно не участвовавших в синтезе, причем происходит это немедленно, практически одновременно с началом действия раздражителя. По своему значению для сохранения жизни поврежденной клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как экстренную меру, а усиление синтеза ДНК - как радикальную, долгосрочную. Таким образом, представления биохимиков о немедленной, срочной и более прочной хронической, долгосрочной формах адаптации обмена (Ильин В.С,1964г.; Weber G.,1963г.; Hochachka P., Somero J.,1977г.) подтверждаются и на ультраструктурном уровне организации.

Если организм все же не успевает перестроиться и перейти на ритм работы, соответствующий ритму действия раздражителя, возникают дистрофические и даже некротические изменения тканей, сопровождающиеся функциональными расстройствами ТПС. При прерывистом действии на организм самых разнообразных факторов среды (химических, физических, психических и др.) дефицит времени, нехватка его для полного завершения регенераторного процесса между каждыми очередными воздействиями является одной из наиболее частых неспецифических причин возникновения структурно-функциональных расстройств органов и систем. Из изложенного становится ясным также, почему сильные внезапные отрицательные воздействия несравненно опаснее для организма, чем, может быть, столь же сильные, но постепенно нарастающие. В первом случае имеющегося наличного числа ультраструктур для реализации срочной адаптации недостаточно, а для их гиперплазии нет времени, во втором же

случае, т. е. когда сила действия раздражителя нарастает постепенно, система успевает развернуть свои потенциальные мощности и выдержать экстремальное воздействие среды, изменяя активность ТПС. В этом же состоит и структурная основа тренированности организма к различным патогенным воздействиям. В результате тренировки у такого организма заранее оказывается больший запас материальных ресурсов, чем в норме («профилактическая гиперплазия»), за счет чего и обеспечивается более высокая эффективность и надежность срочной адаптации. Этим, однако, дело не ограничивается. Структурная основа тренировки состоит еще и в том, что в процессе ее происходит усовершенствование способности биологических ритмов организма перестраиваться, т. е. в более короткие сроки менять свой режим и приводить его в соответствие с частотой и силой действия раздражителя (Саркисов Д.С., Втюрин Б.В., 1969г.).

В плане проблемы структурных основ компенсаторно-приспособительных реакций изложенное еще раз свидетельствует о том, что какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу.

Вторая особенность гиперпластических процессов, придающая им исключительную надежность в материальном обеспечении гомеостаза, состоит в том, что при этом всегда имеется гиперплазия не индифферентных структур, а строго специфически ориентированных в своем действии на нейтрализацию физико-химических свойств именно того патогенного фактора, который индуцировал гиперплазию в каждом конкретном случае. Когда, например, регенерирует печень после ее травмы, возродившаяся ткань существенно не отличается от погибшей. То же самое справедливо и в отношении нормализации ультраструктуры миокардиальных клеток после физической нагрузки. Иной результат наблюдается при регенерации органа, происходящей после того или иного токсического воздействия. Хорошо известный факт повышения устойчивости клеток к повторным патогенным воздействиям свидетельствует о возрождении ткани, отличной от погибшей, характеризующейся, несмотря на морфологическое сходство с ней, новыми физиологическими особенностями. Последние, очевидно, имеют свою структурную основу, локализирующуюся на молекулярном уровне, и касаются изменений соответствующих ферментных систем. Действительно, например, детоксикация ядов происходит на основе избирательной интенсификации синтеза молекул соответствующих адаптивных ферментов (Тиунов Л.А., 1981г.); при гибели клеток одного типа в клетках родственного им типа наступает приспособительная пере-

стройка ферментных систем и общей направленности биосинтеза по типу погибших клеток; гиперплазия ультраструктур иммунокомпетентной клетки сопровождается выработкой не вообще антител, а строго специфических по отношению к данному антигену и т. д. Такая тончайшая адаптативная перестройка ферментных систем и функций клетки в целом обнаружена как в рамках одной и той же ткани, например в различных отделах нефрона, так и в клетках разных органов одной функциональной системы, в частности в главных клетках слизистой оболочки желудка при повреждении экзокринного отдела поджелудочной железы (Шаталов В.Н., 1979г.). Это свойство гиперпластических процессов присуще только молекулярному уровню и стирается, становится неразличимым уже на следующем – ультраструктурном.

Наконец, третьей особенностью гиперпластических процессов, на основе которой они обеспечивают исключительно высокую стабильность работы живых систем в непрерывно меняющихся условиях среды, являются широчайшие материальные возможности для их развертывания, огромные резервные мощности организма для воспроизведения все новых и новых структур. Данные о закономерностях увеличения числа делящихся клеток и интенсификации ферментативных реакций в условиях репаративной регенерации различных органов и тканей свидетельствуют о том, что при чрезвычайных обстоятельствах «производственная база» организма может возрастать в десятки и даже сотни раз. Электронно-радиоавтографические исследования показали, что клетки различных органов обладают несравненно большей выносливостью и более широкими потенциальными возможностями сопротивления действию патогенных факторов, чем это принято считать. Так, в частности, оказалось, что гепатоциты, находящиеся в состоянии даже выраженной жировой, вакуольной и других видов дистрофии, могут сохранять еще достаточно высокую биосинтетическую активность (Саркисов Д.С. и др., 1980г.). Такая повышенная устойчивость клеток к патогенным воздействиям обуславливается резкой интенсификацией регенераторных и гиперпластических процессов в их ультраструктурах. Полагают, что при условии примерно одинаковых больших резервных возможностей клеток расходуются они по-разному в зависимости от индивидуальных особенностей организма: или в форме непродолжительной, но интенсивной деятельности, или, наоборот, в форме длительной деятельности невысокой интенсивности. Если в первом случае следует говорить о силе того или иного процесса жизнедеятельности, то во втором – о его выносливости (Клиорин А.И., 1985г.).

Наряду с обширными материальными ресурсами отдельных клеток весьма важное значение в надежности структурного обеспечения

гомеостаза имеет и то обстоятельство, что та или иная функция организма, тот или иной показатель его физиологического состояния очень часто обеспечиваются работой не какого-то одного, а нескольких разных видов клеток. Так, например, в регуляции уровня артериального давления принимают участие клетки мозгового (адреналин) и коркового (кортикостероиды) вещества надпочечников, почек (ренин), половых желез, энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (серотонин), гломеруловидных клеток артериовенозных анастомозов и, наверное, еще ряд других. Многие виды клеток работают как синергисты-дублиеры в системе гомеостаза, иммунитета, секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта и др.

Принцип дублирования в структурном обеспечении гомеостаза выражается не только в том, что та или иная функция поддерживается работой разных клеток, но и в том, что тот или иной тип клетки часто выполняет не одну, а несколько функций. Становится все более очевидным, что материальная база функций организма простирается далеко за пределы тех клеток и тканей, которым традиционно приписывали эти функции. По мере углубления представлений о тонких механизмах работы клеток выясняется, что все большее их число относится к полуфункциональным. Если еще совсем недавно руководствовались правилом «одна клетка — одна функция», то теперь все в большей степени этот тезис превращается в исключение, а правилом становится положение «одна клетка — несколько функций». Например, известно, что фибробласты продуцируют не только коллаген, но и мукополисахариды (гликозаминогликаны); электронномикроскопические исследования показали наличие так называемых миофибробластов, функционирующих, в зависимости от обстоятельств, преимущественно в направлении или миофибриллогенеза, или фибриллогенеза; клетки гладких мышц обладают не только сократительной функцией, но участвуют также в выработке волокнистых структур; тучные клетки продуцируют несколько совершенно различных биологически активных веществ; практически все клетки организма, помимо своей специфической функции, выполняют еще и неспецифическую, как бы «общественную», т. е. одинаковую для всех них и заключающуюся в выработке таких важных веществ общерегуляторного назначения, как простагландины, кейлоны и др.

По-видимому, в процессе эволюции и все большей структурно-функциональной дифференцировки органов и тканей происходило не только четкое разграничение функций между отдельными видами клеток, но и одновременно как бы противоположный процесс: вовлечение в ту или иную функцию разных видов клеток. В итоге такого не одностороннего, а сложного развития и оказалось, что значительное число

клеток организма, а может быть и все они, нацелены на выполнение не той или иной, а и той, и иной функции. Чаще при этом имеется в виду преимущественная специализация клетки в отношении какой-либо одной, главной для нее функции и менее заметное участие ее в других. Исходя из этих главных функций, традиционно разделяют все клетки организма на печеночные, почечные, миокардиальные и т. д. Однако в связи с развитием новейших, очень точных методов исследования стала все отчетливее вырисовываться «вторая жизнь» клеток, затушевываемая выступающей на первый план их основной деятельностью. Особенно четко это проявляется в условиях патологии, когда требуется компенсировать избирательное нарушение той или иной функции организма. Полифункциональность клеток, дублирование разными типами клеток одной функции и, наоборот, выполнение одной клеткой разных функций имеют глубокую основу на молекулярном уровне, в чем, в частности, проявляется известный принцип «один ген - разные функции» и «несколько генов - одна функция».

Можно полагать, что биологический смысл полифункциональности клеток и дублирования ими сходных функций состоит в регуляции активности ТПС, определяющей потенциальные возможности и надежность (прочность) всей системы в целом. Что касается первого, т. е. компактности системы, то действительно приуроченность каждой из многочисленных функций только к тому или иному органу потребовала бы значительно большего числа последних и объема всего организма, чем при совмещении в клетках каждого из органов нескольких функций. В отношении второго, а именно потенциальных возможностей организма, очевидно, что наличие материальной базы для той или иной функции в нескольких органах позволяет при необходимости интенсифицировать эту функцию в значительно большей степени, чем в том случае, если бы она воспроизводилась только в рамках какого-либо одного органа. Наконец, рассредоточение одной и той же функции по разным органам обеспечивает неизмеримо большую возможность для восстановления этой функции и сохранения гомеостаза в случае действия патогенных факторов.

В последнее время данные о диапазоне компенсаторной взаимозаменяемости функций поврежденных органов и состояния активности ТПС быстро расширяются. К ранее известным фактам «взаимопомощи» в выведении шлаков, существующей между почками, легкими, кожей и кишечником, прибавились сведения о компенсации функции поврежденных участков кишечника сохранившимися его отделами (Зуфаров К.А., 1974г.), о такого же рода изменениях работы желудка после повреждения поджелудочной железы (Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С., 1976г.; Шаталов В.Н., 1982г.), о структурно функциональной

взаимозаменяемости одних отделов нефрона другими (Серов В.В., Уфимцева А.Г., 1967г.). Вероятно, под таким же углом зрения следует рассматривать данные о локализации инсулиноподобного вещества в клетках подчелюстных желез (Рыбакова М.Г., 1978г.). Принцип дублирования является универсальным и прослеживается на всех уровнях организации, начиная, в частности, с работы генетического аппарата (Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И., 1984г.).

К изложенному выше следует добавить, что дублирование в регуляции жизненных функций не тождественно пониманию его применительно к техническим системам. Термин «дублирование» может использоваться в биологии только формально, поскольку здесь имеются в виду разные вещества и сходство некоторых эффектов их действия. Так, например, повышение артериального давления следует понимать не как суммацию равнозначных величин, а как тонкое сочетание качественно различных, но взаимодополняющих элементов.

Еще один важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обуславливающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, как правило, сопровождается резким притормаживанием других, т.е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим функциям ультраструктур и переходом их в состояние покоя. Так, например, при интенсивной работе той или иной системы органов многие другие снижают интенсивность, своего функционирования, возбуждение одних эмоций, как правило, сочетается с резким угнетением других, в одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других и т. д. Это свидетельствует о том, что организму в высшей степени свойственна способность экономии материальных ресурсов и максимальной концентрации их на главном участке развертывания приспособительной реакции в каждый данный момент. Это свойство одинаково четко прослеживается на всех уровнях организации.

ГЛАВА 2

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СКРИНИНГОВОЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЗМА И КРОВООБРАЩЕНИЯ

2.1. Исторические взгляды на регуляцию кровообращения и гемодинамики.

На нарушение обменных процессов и гемодинамики в послеоперационном периоде клиницисты обратили внимание давно (М. М. Дитерихс, 1924г.; Е. Л. Березов, 1928г.; В. П. Воскресенский, 1932г., В. А. Головиниц, 1935г.; П. Л. Сельцовский, А. Г. Соловьев, 1948г.; В. Р. Хесин, 1952г.; А. А. Бусалов, 1961г., и др.). Изучен в определенной мере патогенез и клиника водно-электролитных расстройств и разработаны эффективные методы их коррекции (Ariel, 1951г.; Moore, 1952г.; Burghel, 1957г.; И.С.Жоров, 1957г.; А.Е.Стариков, 1957г.; В.И.Стручков, 1961г.; Mertz, Blaja). С внедрением новых методов исследования в клиническую практику за последние 15 – 20 лет резко возросло количество обстоятельных работ, посвященных изучению физиологии и патологии водно-электролитного обмена (Burghel, 1957г.; Moore с соавт., 1959г.; Керпель-Фрониус, 1964г.; Hamburger, 1965г.; В. Н. Бриккер, А. А. Крохалев, 1965г.; Б. Д. Чудновский, 1966г.; Ю. Е. Вельтищев, 1967г., и др.).

В работах Wilkinson (1960г.), Hardy (1961г.), Hamburger (1965г.) подчеркивается, что следует различать несколько видов нарушений водно-электролитного обмена, и, следовательно, для эффективного лечения необходимо установить вид нарушений. Однако следует отметить, что и в настоящее время это представляется чрезвычайно сложным, особенно, если учесть, что возникающие нарушения водно-электролитного обмена при различных заболеваниях, а тем более при хронических нагноительных процессах легких протекают в отсутствие специфической симптоматики, когда метаболические расстройства оказываются замаскированными основным заболеванием и эти нарушения могут проявиться в поздней стадии.

Механизмы, с помощью которых в каждой новой ситуации устанавливаются оптимальные соотношения между деятельностью сердечно-сосудистой системы и метаболическими потребностями, еще полностью не вскрыты. (8, 9, 18, 23, 30, 34, 45, 47, 54, 61, 68, 82, 86, 94, 108, 110, 121, 126, 136, 137, 139, 151, 163, 296, 297, 299). Причиной

этого, очевидно, является наличие не одного, а нескольких механизмов регуляции гемодинамики и кислородных режимов организма, сложность их структурной и функциональной организации, методические трудности, возникающие при их изучении, отсутствие в настоящее время достаточного фактического материала, позволяющего судить, с одной стороны, о том, как меняются соотношения между гемодинамикой и скоростью потребления кислорода в разных ситуациях, с другой — какие уровни регуляции оказывают преимущественное действие в том или ином случае, каков количественный вклад тех или иных механизмов регуляции. Отсюда следует вывод, что методы исследования гидроионного равновесия должны обязательно включаться в клиническую и патофизиологическую картину как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде, и тем более у тяжелобольных с хроническими нагноительными процессами легких. При этом следует учитывать, что однажды полученные данные не отражают постоянное состояние общего обмена, а лишь тот или иной момент, искаженный тяжелым патологическим процессом, определяющим изменения в обмене воды и электролитов. Таким образом, для эффективной терапии расстройств водно-электролитного обмена необходимы повторные исследования, т. е. динамическое наблюдение за патофизиологической картиной обменных расстройств. Следует отметить, что механизм появления олигурии при острой кровопотере недостаточно выяснен. В настоящее время достоверно установлено, что почечный кровоток очень быстро и чутко реагирует снижением на острую кровопотерю, он уменьшается более чем в 2 раза, и при снижении давления ниже 60 мм Hg мочеотделение прекращается. Это можно объяснить следующими факторами:

- 1) уменьшением массы циркулирующей крови;
- 2) последующим развитием выраженного спазма кровеносных сосудов как реакции на появление острой олиговолемии, а также воздействие катехоламинов. Предполагают, что при этом имеет место сужение прекапилляров почек с последующим повышением сопротивления кровообращения. По Brod (1964г.), такая реакция имеет место не только при кровопотерях, но и при других травмах, включая и психическую.

В настоящее время имеется указание на наличие специальных рецепторов в стенках предсердий, а также специальных нервных волокон, идущих от них через блуждающий нерв. Данные рецепторы реагируют на степень растяжения стенок предсердий (Anderson и сотр., 1958г.). Как известно, степень растяжения стенок предсердия зависит и от степени их наполнения кровью (Gauer, Henry, 1956г.; Albers, 1956г. и др.). При большом растяжении, вернее при большом

наполнении предсердий, возникают импульсы, идущие в центральную нервную систему (гипоталамус, гипофиз) с последующим уменьшением концентрации АДГ в сосудах, идущих от головного мозга, в результате чего увеличивается диурез, уменьшается объем внеклеточного сектора и количество циркулирующей крови. Вследствие этого растяжение предсердий уменьшается. При кровопотерях степень наполнения предсердий уменьшается, следовательно, и степень растяжения их также уменьшается.

Возникающие импульсы в упомянутых рецепторах предсердий по тем же каналам способствуют увеличению выделения АДГ, с развитием последующей олигурии, увеличением объема внеклеточного сектора и объема циркулирующей плазмы. Это приводит к изменению степени растяжения предсердий. Согласно другим данным, колебания объема циркулирующей крови и внеклеточного сектора (Mertz, 1962г.) через центральную нервную систему соответственно изменяют функцию коры надпочечников и, следовательно, выделительную функцию почек.

По Керпель-Фрониусу (1964г.), изменения объема внеклеточного сектора происходят, прежде всего, в связи с рефлекторной реакцией, а позднее проявляется гормональная реакция.

В свете этих высказываний можно предполагать, что в послеоперационном периоде имеют значения изменения функции коры надпочечников. Э. Керпель-Фрониус указывает, что постоперационная реакция, наступающая за всяким хирургическим вмешательством, обычно проходящая в ближайшие дни, иногда может принимать ненормальное течение, вызывая опасные для жизни состояния. К ним он относит следующие:

- а. Чрезмерная реакция, развивающаяся обычно вслед за тяжелыми травмами. Сюда относятся случаи травматического шока с возможным тубулярным некрозом почек или с существующим много недель отрицательным азотным балансом, приводящим к серьезным постоперационным дистрофиям, восстановление которых может продолжаться длительное время.
- б. *Деплеционная реакция* у больных с алиментарной дистрофией и с другими поражениями. Речь идет о «вялом, затыжном» ответе на вмешательство, со склонностью к плохому заживлению ран и ко множественным осложнениям.
- в. *Гипоадренальная реакция* у лиц с анатомической или функциональной недостаточностью коры надпочечников. Это состояние характеризуется почечными потерями соли и воды, а также склонностью к шоку, оно хорошо поддается воздействию гормонов коры надпочечников.

- г. *Экстраренальная реакция*, которая, наряду с нормальной реакцией, встречается наиболее часто. Это осложнение открывает для тяжелых потерь электролитов и воды ненормальные пути выделения: рвоту, поносы, свищи, обструкцию желудочно-кишечного тракта, ожоги, мокнущие раневые поверхности. Такие потери могут наступать до операции, во время операции и после нее. На такое состояние неблагоприятно влияет одновременное уменьшение введения калорий, воды и электролитов. Неучитывание таких дефицитных состояний в прошлом, вероятно, было одной из главных причин смертельных исходов.
- д. *Ятрогенные поражения*, т.е. осложнения нормального течения постоперационной реакции неуместными терапевтическими вмешательствами. В результате таких вмешательств могут возникать водное отравление, отеки, гиперкалиемия, гипернатриемия и эксикоз.
- е. *Шок*, вызванный непосредственной кровопотерей, является самым простым, но и самым опасным нарушением хода операции.

Нарушения метаболических процессов в постоперационном периоде, в том числе и расстройства водно-электролитного обмена, в последнее время все чаще связываются с гиперфункцией коры надпочечников (Cuthbertson, 1942г.; Eliel, 1950г.; Le-Quesne, 1957г.; Moore, 1959г.; Selye, 1961г. и др.). Однако специальные исследования этого вопроса после больших гинекологических операций не подтверждают это мнение. Что касается данных об изменении гомеостаза при операции на легком, то следует предполагать более комплексный механизм.

Во-первых, невозможно не учитывать установленный нами факт наличия значительных изменений со стороны объема и состава внеклеточного сектора у этих больных в дооперационном периоде.

Во-вторых, у большинства из них заболевание протекает с нарушениями кровообращения, выраженными в различной степени. У больных бронхоэктатической болезнью обнаруживается гиповолемия или гиперволемия, гипергидратация или гипогидратация внеклеточного сектора, диспротеинемия и гипопропротеинемия, уменьшение онкотического давления, изменение скорости кровотока, увеличение минутного и «центрального» объема крови, изменения фаз сердечного цикла, уже не говоря об изменениях ЭКГ, описанных многими исследователями (Г. Ф. Ланг, 1936г.; М. Г. Удельнов, 1955г., 1958г.; Lenzl, 1959г.; В. В. Парии и Ф. З. Меерсон, 1960г.; Е. Б. Бабский и Л. С. Ульянинский, 1961г.; В. С. Сальманович, 1961г.; М. Б. Тартаковский, 1961г.; Hoffmann и Kreinfeld, 1962г.; Т. Н. Герчикова, 1963г., 1964г.; В. Н. Бриккер, 1965г. и др.).

В-третьих, на течение послеоперационного периода сказывается и влияние наркоза и самой операции как раздражение рефлексогенных зон, значительная кровопотеря, гиперкапния и повышение внутрилегочного давления и другие изменения.

В-четвертых, наличие в послеоперационном периоде дыхательной недостаточности и гипоксии, большие потери воды в результате гипервентиляции, потеря солей в связи с обильным потоотделением и плевральной экссудацией.

Несмотря на то, что взаимосвязь между показателями гемодинамики и кислородными параметрами доказана многочисленными исследованиями, количественные соотношения между ними более детально начали изучаться лишь в последнее время. Значительным стимулом для развития исследований в этом направлении стало успешное применение математического моделирования в физиологии дыхания и кровообращения. Математическое моделирование, базируясь на общей схеме регулирования отражающей связи между регулируемыми параметрами и регулирующими воздействиями, требует наличия сведений не только о качественных, но и о количественных соотношениях (132 – 157).

2.2. Собственные взгляды на проблемы регуляции кровообращения и гемодинамики.

Следует отметить, что принцип слежения за величиной артериального давления является пока единственным принципом, который сформулирован в физиологии кровообращения в терминах теории управления и вошел в известные нам работы по математическому моделированию системы кровообращения (47, 69, 72, 73, 122, 132, 139, 143, 154, 339, 337).

Значение рефлекторного поддержания артериального давления в регуляции системы кровообращения в зависимости от терморегуляции организма и клеточного состава крови окончательно не установлено. Гипотеза формирования артериального давления как основного принципа регуляции сердечно-сосудистой системы подвергнута критике, так как определенные экспериментальные данные не укладываются в ее рамки, а поиск другой величины, информирующей высшие центры о потребностях организма в кровотоке, величины, непосредственно отражающей обменные процессы, пока не привел к убедительным результатам. В последнее время большое число работ (особенно электрофизиологические исследования) посвящено выяснению роли механизмов барорецепторных рефлексов и сравнительно мало — выяснению системных принципов управления кровообращением. В этом

отношении, нам кажется, полезную роль должны сыграть работы по математическому моделированию системы кровообращения. С системных позиций любую проблему можно описать функцией, определяющей отношение между организмом и его состоянием в условиях внешней среды. Класс проблемы и алгоритм ее решения можно определить, выяснив, что именно в проблеме является неизвестным. Проблемы, в которых объект (организм) задан, и необходимо определить, какое неизвестное состояние он имеет в условиях заданной внешней среды, относятся к проблемам анализа. Решение проблемы анализа предполагает выполнение следующих этапов: составление модели биологического объекта, оценка функционального и морфологического состояния модели, определение морфо-функционального состояния объекта из его модельного представления, построенного на общих, свойственных только живым процессам. (150, 152, 154, 155, 156, 157). В этом отношении внимание исследователей привлекает взаимосвязь между артериальной гипертензией и рядом других факторов, таких как резистентность к инсулину, повышенная концентрация триглицеридов в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП) в сочетании со сниженной концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Исходя из этих представлений, общим свойством всех биологических процессов в организме человека является то, что они осуществляются за счет энергетических ресурсов организма, который взаимосвязан с синтезом и распадом гликогена, гликолизом, гликогенолизом, цикла трикарбонных кислот, пентозофосфатного пути окисления углеводов, глюконеогенеза. Важным звеном энергетического обеспечения является метаболизм липидов, включающий переваривание и всасывание липидов, окисление жирных кислот, биосинтез жирных кислот, биосинтез триглицеридов. Все эти биохимические превращения завершаются образованием гемохромогенных пигментов, которые образуются в организме при синтезе и распаде гемоглобина. При этом биохимические изменения и энергетический уровень организма зависят от преобразования связей CO_2 , O_2 , NO , NH , которые под влиянием атмосферного давления, газового состава атмосферы, клеточного состава крови и системы кроветворения изменяют температуру объекта, что сопровождается преобразованием энергии (энтальпии и энтропии). При этом носителем энергии в организме человека являются:

- а. непрерывно синтезируемые молекулы аденазинтрифосфата (АТФ);
- б. углеводы, жиры, белки, служащие для хранения запасов энергии.

Возможность синтеза энергии будет осуществляться, пока существует адекватная гемодинамика, которая взаимосвязана с кровооб-

ращением, при этом эти величины взаимосвязаны с клеточным составом крови и деятельностью специализированных внутренних органов, соединенных в систему управления кровообращения (неспецифическими системами головного мозга, сердца, легких, кардиопульмонального механизма, деятельностью почек). В результате взаимодействия клеточных компонентов крови и внутренних органов происходят преобразования связей, которые находятся под контролем лимбико-ретикулярного комплекса и гипофизарно-надпочечниковой системы. Продуктами химических реакций являются: количество внеклеточной воды на килограмм веса (X_1), концентрация натрия плазмы в *мэкв/л* (X_2), количество плазмы на килограмм веса (X_3), онкотическое давление (X_4), количество натрия на килограмм веса (X_5), суточный диурез на килограмм веса (X_6), концентрация натрия в моче (X_7), суточное выделение натрия в *мэкв/л* на килограмм веса (X_8). Эти продукты реакций являются субстратами для определения хода реакций в тромбин-плазминовой системе, играющей важную роль в системе кровообращения и гемодинамики посредством кинин-гормонов, состоящих из аминокислот. Местом их синтеза является печень, поджелудочная железа, почки, стенки кишечника. Ингибитором всех каликреинов является «трасилол», выделенный из легких. (Пасхина Т. С. и др., 1967г). Физиологическая роль кининовой системы сводится к регуляции гемодинамики путем воздействия на гладкую мускулатуру сосудов. Помимо этого действия гемодинамический эффект обусловлен угнетением всасывания в почечных канальцах Na^+ , K^+ , H_2O .

По нашему мнению, попытки многих исследователей умалить значение метаболического фактора в управлении кровообращением приводят к нежелательным выводам в практике, например, недооценке поддержания нормальной величины артериального давления во время искусственного кровообращения. В то же время мы считаем, что основной задачей центрального управления сердцем и сосудами является поддержание величины артериального давления на уровне, соответствующем степени активности организма (сон, покой, физическая нагрузка). Степень активности организма взаимосвязана с метаболизмом, который в свою очередь связан с энергетическим ходом обеспечения химических реакций, которые регулируют активность ТПС. Подобные предположения о значении активности ТПС в формировании величины артериального давления были сделаны авторами (160, 161, 163).

Количественная оценка гемодинамических показателей во взаимосвязи с метаболическими изменениями показателей гомеостаза при помощи коэффициента корреляции и корреляционного отношения дает возможность определить меру связи между величинами совместно

распределенных выборок. Вычислением коэффициента частичной корреляции представляется возможным исключить влияние других показателей гомеостаза.(154 – 157).

2.3. Корреляционный анализ некоторых показателей гомеостаза и реологических показателей крови на основе изучения динамики температурных показателей активных точек.

Нами произведен анализ корреляции между следующими показателями: температурными показателями области каротидного синуса (слева и справа), температурными показателями подмышечных впадин (слева и справа), и абдоминальным температурным показателем. Вышеперечисленные параметры связаны с объемом циркулирующей плазмы, содержанием внеклеточной воды на килограмм веса, онкотическим давлением, концентрацией натрия в плазме и количеством этого электролита на килограмм веса. При этом было установлено, что между некоторыми попарно взятыми показателями нет линейной корреляции, т.е. величина соответствующих коэффициентов в большинстве случаев была немного ниже критической, высчитанной в зависимости от числа обследованных больных.

Следует отметить наличие прямой линейной корреляции между концентрацией натрия в плазме и онкотическим давлением ($r = 0,233$; $P > 0,05$). Оба показателя являются концентрационными и отражают: первый — осмотическое, второй — онкотическое давление. Наблюдения показали, что снижение онкотического давления в основном зависит от снижения концентрации альбуминов, которая связана со снижением белковообразующей функции печени. Таким образом, снижается способность плазмы крови удерживать воду и натрий (Brod, 1964г.; Hamburger, 1969г., и др.), и вследствие этого наступает ее дегидратация и некоторая осмотическая гипотония. По-видимому, часть воды уходит в межтканевое пространство. К этому еще следует добавить потерю натрия, связанную с первичной недостаточностью надпочечников, и, следовательно, уменьшением их минералокортикоидной функции.

Вышеупомянутые показатели гомеостаза сложно взаимосвязаны клеточным составом крови, активностью ТПС и влиянием на них атмосферного давления и газового состава атмосферы, а так же значениями температурных показателей. При этом на корреляцию между их парами всегда оказывают влияние остальные показатели. В связи с этим нами вычислялись коэффициенты частичной корреляции при исключении одного из остальных факторов.

Приводим табл. 2-1 со значениями коэффициентов частичной корреляции, определенных по отношению температурного показателя абдоминальной области к суммарным температурным показателям подмышечных и сонных областей.

Таблица 2-1

Коэффициент частичной корреляции		
$r_{12/3} = -0,136$	$r_{13/2} = 0,127$	$r_{14/2} = -0,070$
$r_{12/4} = -0,110$	$r_{13/4} = 0,124$	$r_{14/3} = -0,093$
$r_{12/5} = -0,242$	$r_{13/5} = 0,107$	$r_{14/5} = -0,089$
$r_{15/2} = -0,844$	$r_{23/1} = 0,069$	$r_{24/1} = -0,223$
$r_{15/3} = -0,836$	$r_{23/4} = 0,043$	$r_{24/3} = -0,231$
$r_{15/4} = -0,834$	$r_{23/5} = 0,053$	$r_{24/5} = -0,235$
$r_{34/1} = -0,060$	$r_{35/1} = 0,050$	$r_{45/1} = -0,375$
$r_{34/2} = -0,037$	$r_{35/2} = 0,072$	$r_{45/2} = -0,128$
$r_{34/5} = -0,057$	$r_{35/4} = 0,079$	$r_{45/3} = -0,128$

Согласно данным табл. 2-1, коэффициенты частичной корреляции между количеством внеклеточной воды и количеством натрия на килограмм веса остаются весьма высокими при очередном исключении остальных трех показателей ($r_{15(2)} = 0,844$; $r_{15(3)} = 0,836$; $r_{15(4)} = 0,834$) и мало чем отличаются по величине от простого коэффициента корреляции этих двух величин, взаимосвязанных атмосферным давлением, температурным показателем абдоминальной области и к удельному весу мочи минус температурные показатели области сонных артерий ($0,836 \leftrightarrow \frac{AD \text{ ат.м}}{\text{уд.вес мочи}} - P < 0,000000001$).

Нам представляется, что этим коэффициентом можно объяснить способ расчетного определения количества натрия на килограмм веса путем умножения этого коэффициента на суммарный температурный показатель всех пяти точек. При этом следует учитывать, что вес больного определялся самостоятельно, и поэтому количество натрия на килограмм веса имеет значение независимо от варьирующей величины. При этом единственным решающим фактором высокой корреляции между абсолютным количеством внеклеточной воды и натрия на килограмм веса является суммационный температурный показатель всех пяти точек. В настоящее время после работ Mach (1946г.), Кerpель-Фрониус (1953г.), Mertz (1962г.) Малыхин А.В. (1990г. и настоящее время) и других стало известно, что концентрация и абсолютное количество натрия являются теми факторами, которые определяют объем внеклеточного сектора и величину гематокрита, а так же артериального давления, что и подтверждается высоким коэффициентом корреляции с вязкостью крови.

Обнаруженная нами достоверная линейная корреляция между концентрацией натрия в циркулирующей плазме и онкотическим давлением изменяется от значений температурных показателей изучаемых точек. Это свидетельствует о том, что взаимосвязь между этими показателями имеет до некоторой степени автономный характер. Своеобразно изменился коэффициент корреляции между онкотическим давлением и количеством натрия на килограмм веса. Коэффициент линейной корреляции между ними ниже критической величины ($r = 0,123$) при исключении влияния объема внеклеточного сектора, корреляция между ними увеличивалась и стала выше критической величины ($r_{45(l)} = -0,375 - P < 0,0001$).

Такое увеличение коэффициента корреляции имеет свое объяснение в свете формирования активности ТПС. Выше отмечалось, что имеется достоверная корреляция между онкотическим давлением и концентрацией натрия в плазме, в то время как между онкотическим давлением и объемом внеклеточного сектора нет достоверной линейной корреляции. Определяя коэффициент линейной корреляции между онкотическим давлением и количеством натрия на килограмм веса, мы, по сути дела, определяли корреляцию между первым показателем (онкотическим давлением) и произведением двух других показателей (объем внеклеточной жидкости и концентрация натрия на килограмм веса), объединенных вязкостью крови. Остальные коэффициенты частичной корреляции намного ниже критических величин, из которых один (концентрация натрия в плазме) находился в достоверной линейной корреляции с онкотическим давлением. Второй (объем внеклеточной жидкости) не находился в линейной корреляции с этим показателем (онкотическим давлением) и, следовательно, при совместном определении корреляции нарушал ее линейность. Полученный коэффициент частичной корреляции между онкотическим давлением и концентрацией натрия на килограмм веса ($r = 0,375$) по абсолютной величине больше коэффициента корреляции между онкотическим давлением и концентрацией натрия. Этот факт в случае достоверности имел бы значение. При сравнении этих двух коэффициентов корреляции разница между ними оказалась статистически недостоверной ($U \approx 1,0$), но при определении корреляции с температурными показателями показатель достоверности увеличивается. Следовательно, частичная корреляция между онкотическим давлением и количеством натрия на килограмм веса является линейной исключительно благодаря линейности связи между онкотическим давлением и концентрацией натрия в плазме, обусловленной температурой объекта, возникающей вследствие работы сердца, направленной на преодоление вязкости крови, что подтверждает высказанное нами предположение.

Остальные коэффициенты частичной корреляции намного ниже критических величин. Поскольку большинство коэффициентов частичной и линейной корреляции оставались ниже критических величин, естественно было предполагать и возможность наличия между ними нелинейной корреляции. Именно в тех случаях, когда коэффициенты линейной корреляции казались очень малыми, мы вычисляли корреляционное отношение, приведенное в табл. 2-2.

Из сравнения данных двух таблиц по вычислению коэффициента корреляции и корреляционного отношения видно, что корреляционное отношение увеличивается.

Таблица 2-2

Вычисление корреляционного отношения

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
X_1	$\eta_{12}=0,461$				
X_2	$\eta_{21}=0,300$				
	$\eta_{13}=0,606$	$\eta_{23}=0,266$			
X_3	$\eta_{13}=0,653$	$\eta_{32}=0,471$			
	$\eta_{14}=0,577$	$\eta_{24}=0,391$	$\eta_{34}=0,558$		
X_4	$\eta_{41}=0,558$	$\eta_{42}=0,455$	$\eta_{43}=0,707$		
X_5				$\eta_{45}=0,579$	
				$\eta_{54}=0,391$	

Корреляционное отношение обычно (при достаточно большом превосходстве над коэффициентом линейной корреляции) свидетельствует о связи нелинейного характера. В этом можно убедиться, вычисляя коэффициент линейности и его ошибку по П.Л.Чебышеву.

Выполняя точный статистический анализ показателей гомеостаза, мы не учитывали значение выделительной функции почек и регуляции объема и показателей состава внеклеточного сектора. С целью выяснения взаимосвязи изменений внеклеточного сектора с нарушениями выделительной функции почек у больных мы одновременно определяли и вычисляли ниженазванные показатели:

Количество внеклеточной воды на килограмм веса (X_1).

Концентрация натрия плазмы в *мэкв/л* (X_2).

Количество плазмы на килограмм веса (X_3).

Онкотическое давление (X_4).

Количество натрия на килограмм веса (X_5).

Суточный диурез на килограмм веса (X_6).

Концентрация натрия в моче (X_7).

Суточное выделение натрия в *мэкв/л* на килограмм веса (X_8).

Прежде чем перейти к анализу корреляции, представляется интересным определить характер кривой распределения 101 величины из восьми показателей. X_5 мы не определяли, так как этот показатель находился в тесной корреляционной связи с объемом внеклеточного

сектора, поэтому его распределение должно быть подобно распределению X_1 .

Для этой цели нами вычислялись коэффициенты асимметрий (A) и эксцесс (E).

Ниже приводим значение этих показателей для каждого X , а также величину показателей значимости разницы от нормального распределения (табл. 2-3).

Таблица 2-3

Таблица вычислений коэффициента асимметрий							
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_6	X_7	X_8
A	1,544	1,5498	0,224	2322,4	845,4	6,1	2,819
αA	8898	-70,608	4,012	-384363	-13511,38	581,4	0,181
$\frac{A}{\alpha A}$	$U 6,515$	6,539	0,945	9797,55	3657,41	26,04	0,297
$\frac{E}{\alpha E}$	6114	148,962	8,463	810	28504,22	1226,6	0,382

Следует отметить, что в отличие от нормального распределения считается случайным и незначимым в случае, если оба U меньше 2,58 ($P \leq 0,01$). Как видно из табл. 2-3, это условие выполняется только для X_8 .

Отсюда можно сделать два вывода:

- Величины первых шести показателей распределяются по асимметричной кривой. Это означает, что из комплекса факторов, влияющих на эти показатели, некоторые из них имеют большое значение.
- Относительно последнего, восьмого, т.е. суточного, выделения натрия на килограмм веса следует сказать, что его величины распределяются нормально ($P < 0,01$).

Согласно известным статистическим и биологическим исследованиям, нормальное распределение получается лишь в тех случаях, когда на какой-то показатель, в нашем случае — выделение натрия на килограмм веса, остальные константы гомеостаза оказывают незначительное влияние.

Это свидетельствует о том, что организм очень чутко реагирует на изменения в выделении натрия, сведя к незаметным по их значению даже значительные сдвиги в гомеостазе. Наши исследования показали, что при этом у больных преимущественно отмечались значительные колебания количества плазмы, содержания внеклеточной воды и других показателей, но все это не приводило к изменению нормального распределения величин выделения натрия.

Осуществляя корреляционный анализ этих восьми показателей, мы прежде всего попарно вычисляли коэффициенты линейной корреляции (табл. 2-4).

В табл. 2-4 коэффициенты корреляции между первыми показателями (X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) вычисляли у больных, и поэтому их критическая величина равна 0,253.

$$r = \frac{2,58}{\sqrt{n-1}} = \frac{2,58}{\sqrt{106}} \leftrightarrow \frac{0,03\%}{79\% - 21,3\%} \cdot \text{уд.вес мочи} \cdot \frac{t_{аб}}{\sum t_c} = 0.253 \quad (2.1.)$$

где, 2,58 – отношение суммы температурных показателей подмышечных артерий к температурному показателю абдоминальной области; 003% – содержание углекислого газа в атмосфере; 79% – содержание азота в атмосфере; 21,3% – содержание кислорода в атмосфере; $\sqrt{n-1}$ - суммационный температурный показатель всех пяти точек при изменении его на один градус; - суммационный показатель температур сонных артерий и абдоминальной области.

Коэффициенты корреляции между всеми этими восемью показателями вычислялись у 5000 больных, их критическая величина равна 0,258. Ввиду того, что большой разницы между этими критическими величинами нет, коэффициенты корреляции между первыми пятью показателями не пересчитывались, а прямо вписывались. Согласно данным табл. 2-4, большинство коэффициентов не достигает этой величины. Следовательно, между этими показателями нет линейной корреляции.

Таблица 2-4

Таблица вычислений коэффициентов линейной корреляции

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8
X_1	1	-0,129	0,119	-0,098	0,836	-0,004	0,003	0,003
X_2	-0,129	1	0,053	0,233	0,005	0,211	-0,051	0,127
X_3	0,119	0,053	1	0,048	0,114	-0,114	-0,387	-0,241
X_4	-0,098	0,233	0,048	1	-0,123	0,238	0,018	-0,160
X_5	0,836	0,005	0,114	-0,123	1	0,053	0,413	0,026
X_6	-0,004	0,211	-0,114	-0,238	0,053	1	-0,007	0,606
X_7	0,003	-0,051	-0,387	0,018	0,413	-0,007	1	0,719
X_8	0,003	0,197	-0,241	-0,160	0,026	0,606	0,719	1

Величины коэффициентов в некоторых случаях приближаются к критической, не достигая ее, например онкотическое давление и концентрация натрия в плазме крови, причем его достоверность характеризуется следующим образом: $0,05 > P > 0,01$, т.е. возможность ошибки

находится между 1% и 5%. Следует отметить, что согласно данным, приведенным В. Ю. Урбахом (1963г.), «г» можно считать достоверным лишь при $P \leq 0,01$. Исходя из этого, следовало бы считать, что величина «г», равная 0,233, является недостаточной, и, следовательно, нет линейной корреляции. Учитывая возможность случайности, возникает вопрос о достоверности различия между критической величиной коэффициента и полученной нами фактической.

Используя функцию «z» Фишера, нам удалось установить, что нет статистически достоверной разницы между этими двумя величинами, $U = 0,1$, т.е., что между концентрацией натрия и онкотическим давлением практически имеется линейная положительная корреляция.

То же самое можно сказать и относительно коэффициента корреляции между количеством циркулирующей плазмы и суточным выделением натрия на килограмм веса ($U \approx 0,1$), между онкотическим давлением и суточным диурезом ($U = 0,3$), между концентрацией натрия в плазме и суточным диурезом на килограмм веса ($U \approx 0,4$).

Мы обратили внимание только на эти величины коэффициентов, поскольку они близки к критической и достоверно от нее не отличаются.

Рассуждая таким образом, можно доказать, что и другие, на много меньшие коэффициенты корреляции, от критической величины отличаются не значительно. Однако они намного меньше ее значимой величины «г» (в нашем случае $g=0,245$), т.е. той величины, которая является наименьшей для «г» и достоверно отличается от нуля, т.е. от положения, когда фактически нет корреляции между изучаемыми величинами. Поэтому нами взяты величины с возможной ошибкой менее 5% ($P < 0,05$). При этом следует отметить, что практически не существует достоверной линейной корреляции между концентрацией натрия в плазме крови и концентрацией натрия в моче ($g=0,051$). Следовательно, выделительная функция почек по отношению к натрию не столько связана с концентрацией натрия в плазме, сколько с его содержанием во внеклеточном секторе и связывает их показатель гематокрита. Таким образом, почки и, прежде всего, проксимальный отдел почечных канальцев чутко реагируют на общее содержание натрия в организме, а не на его концентрацию во внеклеточном секторе. Безусловно, нельзя отрицать и влияния концентрации натрия в плазме на концентрацию этого элемента в моче. Но это влияние, видимо, очень сложное и зависит от других гомеостатических показателей и факторов, нарушающих линейность связи.

2.4. Основные энергетические принципы саморегуляции кровообращения и гемодинамики.

Известно, что любой живой организм функционирует как сложная система, которая саморегулируется путем преобразования энергетических энтальпических и энтропических процессов. Эта особенность организма обеспечивается рядом регуляторных систем, среди которых четыре считаются основными - это генная, включающая кроветорную, иммунная, эндокринная и нервная системы, объединенные в единую посредством кровообращения. Современные достижения биологической науки, в частности биотехнологии, свидетельствуют о существовании еще одной - пятой основной регуляторной системы, которой является тромбин-плазминовая система (ТПС).(142, 145, 152, 154, 160, 168, 169, 171, 172, 173, 176). Установлено, что эта сложная ферментная система функционирует во всех основных биологических средах (ОБС) и связана с показателями температур активных точек организма (область левой и правой сонной артерии, область подмышечных артерий слева и справа, а также абдоминальной области – место слияния нисходящего отдела аорты, нижней полой вены и главного лимфатического протока) (155-157). По динамике этих температурных показателей, их времени стабилизации, а также латерализации можно косвенно судить о биохимических процессах происходящих в цитоплазме разных клеток организма, в промежуточной соединительной ткани (ПСТ) и в крови, где она осуществляет два противоположных внутренне противоречивых процесса - биологическую коагуляцию (цито-гистогемокоагуляцию) и биологическую регенерацию, ход которых можно оценивать с помощью биохимических методик, сопоставляя их с данными ядерно-магнито-резонансной методики исследования состояния головного мозга.(129, 138, 141).

Открытие ТПС как важной регуляторной системы имеет довольно продолжительную и сложную историю. Первые шаги на пути к ее открытию сделаны еще в конце 19-го столетия, когда была выявлена ферментативная природа коагуляции крови. Ферментную систему, которая осуществляет этот процесс, в литературе описан под разными названиями: "система усадки (свертывание) крови", "гемокоагуляционная система", "коагуляционная система", "*система тромбина*". Это очень сложная ферментная система, поэтому для изучения всех ее деталей понадобилось больше чем сто лет.

На протяжении продолжительного времени считалось, что кровь свертывается только вне сосудов, тем не менее в середине прошлого столетия установлено, что она довольно часто свертывается и в сосудистом русле. Это явление проявляется в виде диссеминированного

внутрисосудистого свертывания (ДВС). Постепенно выяснилось, что ДВС закономерно возникает при разнообразнейших заболеваниях, поэтому есть основания утверждать, что нет патологического процесса, при котором не было бы этого синдрома.

Диссеминированный микротромбоз, который образовывается при ДВС, считают основной причиной развития дисциркуляторной гипоксии, которую, в свою очередь, принято считать главным звеном патогенеза повреждений органов практически при всех болезнях.

Параллельно с развитием учения о ДВС проводились исследования, в частности в нашей лаборатории (А. В. Малыхин и соавторы) по изучению процесса коагуляции цитоплазмы разных клеток организма (цитokoагуляции) и интерстициальной промежуточной соединительной ткани (гистокоагуляции), на основе изучения хода биохимических реакций в зависимости от температурных показателей вышеназванных точек и клеточного состава периферической крови, сопоставляя эти данные с данными магниторезонансной компьютерной томографией головного мозга.

2.5. Роль почечного механизма в регуляции активности тромбин-плазминовой системы.

Сказанное, несомненно, имеет и практическое значение. Очевидно, что при изменениях морфометрических размеров и плотности вещества головного мозга и дефиците или избытке натрия во внеклеточном секторе недостаточно учитывать только одну концентрацию натрия в плазме. Следует, прежде всего, знать его общее количество в этом секторе. Поскольку для этого необходимо знать объем внеклеточного сектора, что практически осуществить довольно сложно, можно количество натрия на килограмм веса заменить определением его концентрации в моче, с которой количество натрия на килограмм находится в линейной корреляции. При нормальной концентрации натрия в плазме снижение ее в моче будет означать, что во внеклеточном секторе имеется абсолютный дефицит натрия, и наоборот, когда снижена концентрация натрия в плазме, это означает, что дефицит натрия достиг высокой степени.

Исходя из этих данных, можно сделать и определенный теоретический вывод. Поскольку между этими двумя показателями (концентрацией натрия в плазме крови и в моче) нет линейной корреляции, можно с большей долей вероятности предполагать самостоятельность этих двух показателей (один по отношению к другому). При этом эти показатели определяются активностью тромбин-плазминовой систе-

мы, взаимосвязанной с регуляцией образования воды и возникающем показателем вязкости крови.

Выделение воды увеличивается тогда, когда изменением содержания натрия в моче невозможно уже сохранить его нормальное количество на килограмм веса. В пользу этого говорит тот факт, что между суточным диурезом и количеством натрия на килограмм веса фактически нет корреляции ($r=0,53$). К тому же между объемом внеклеточного сектора и суточным диурезом также нет линейной корреляции ($r=0,069$).

Таким образом, изменения в содержании количества натрия на килограмм веса регулируются лишь концентрацией натрия в моче, а изменения диуреза в связи с концентрацией натрия в моче, видимо, регулируются уже только изменениями концентрации натрия в плазме с участием тромбин-плазминовой системы, определяющей высокий коэффициент корреляции между количеством выделяемого натрия на килограмм веса в сутки с суточным диурезом и концентрацией натрия в моче. Показатели, как уже указывалось выше, находятся в прямой линейной связи. Если объем внеклеточного сектора и суточный диурез не находятся в линейной корреляционной связи, то количество циркулирующей плазмы и диурез связаны между собой, и коэффициент корреляции превышает критическую величину ($r=0,387$). При этом заслуживает внимания отрицательный характер корреляции, т.е. чем больше объем циркулирующей плазмы, тем меньше диурез и наоборот.

Известно, что именно плазма является той частью внеклеточного сектора, которая приходит в непосредственный контакт с нефроном. Тромбин-плазминовая система, изменяя функциональное состояние нейрона, определяет количество воды и объем плазмы и таким образом регулирует показатель гематокрита. По-видимому, активную роль в этом играет именно нефрон, функцию которого определяет тромбин-плазминовая система, а объем плазмы играет пассивную роль. Это безусловно относится к контингенту обследованных больных. У нас нет оснований считать, что таким же образом регулируется диурез и у здоровых людей.

Одинаковая корреляционная связь обнаруживается между количеством циркулирующей плазмы и количеством выделяемого натрия на килограмм веса. Заслуживает внимания тот факт, что имеется почти достоверная линейная корреляция между суточным диурезом и онкотическим давлением ($r= -0,238$).

Значение онкотического давления в регуляции водного диуреза подтверждается тем, что макромолекулярные растворы, увеличивая онкотическое давление, способствуют возрастанию диуреза (Brod,

Hamburger, Э.Керпель-Фрониус и др.). На суточный диурез влияет и концентрация натрия в плазме ($r = 0,211$).

Коэффициент корреляции между суточным диурезом и количеством выделяемого натрия на килограмм веса является весьма достоверным и равен 0,606. Учитывая способ определения, следует отметить, что суточные потери натрия (почками) зависят как от суточного диуреза, так и от концентрации натрия в моче. Между этими двумя показателями корреляционной связи нет ($r = -0,007$). Это подтверждает известную закономерность выделительной функции почек, заключающуюся в том, что концентрация и разведение являются самостоятельными функциями, т.е. механизмы осмотического клиренса и выделения воды фактически не зависят друг от друга. Учитывая тесную корреляцию между концентрацией натрия в моче и суточным его выделением на килограмм веса ($r_{67}=0,719$), а также тесную корреляцию между количеством циркулирующей плазмы и концентрацией натрия в моче ($r = -0,387$), можно предположить, что, зная величины концентрации натрия и суточное его выделение на килограмм веса, представляется возможным вычислить количество плазмы на килограмм веса (с определенной допустимой ошибкой). Имея 8 показателей (пять активных точек и атмосферное давление, а также показатели концентрации азота и кислорода), нами были определены 28 коэффициентов корреляции. Такое число коэффициентов корреляции и позволяет применить к ним метод корреляционных плеяд (П.В.Терентьев, 1925г.). Согласно его данным, корреляционные плеяды составляют группы коэффициентов корреляции, концентрирующиеся вокруг одного из них, которые называются центром плеяды.

Среднее арифметическое значение коэффициентов корреляции по отношению к центру является наибольшим. Мы группировали коэффициенты корреляции вокруг каждого из 8 показателей. Таким образом, были получены 7 групп и вычислено среднее арифметическое в каждой группе.

Ниже приводим значение средних данных каждой группы (табл. 2-5).

Таблица 2-5

Центр плеяды	<i>Средние коэффициенты корреляции</i>							
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
Средние коэффициенты корреляции	0,170	0,115	0,148	0,131	0,225	0,264	0,228	0,288

Из данных табл. 2-5 видно, что наибольший средний коэффициент корреляции (превышающий критическую величину) в группе, цен-

тром которой является суточное выделение натрия на килограмм веса, и, следовательно, он образует корреляционную плеяду.

Согласно исследованиям П. В. Терентьева, центры корреляционных плеяд являются автономными и могут служить таксономическими признаками. В нашем случае суточное выделение натрия является автономным показателем, и, видимо, по его величине можно распределить обследованных нами больных на определенные категории.

Согласно этой методике мы составили определитель коэффициентов линейной корреляции на основании составленного алгола. Ниже приводим определитель (табл. 2-6).

По этому алголу X_8 , т.е. количество выделяемого натрия на килограмм веса в сутки, является центром, вокруг которого группируются наиболее высокие коэффициенты корреляции.

Таблица 2-6

Определитель коэффициентов линейной корреляции

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8
X_1	1	-0,129	0,119	-0,098	0,836	-0,004	0,003	0,003
X_2	-0,129	1	0,053	0,233	0,005	0,211	-0,051	0,127
X_3	0,119	0,053	1	0,048	0,114	-0,114	-0,387	-0,241
X_4	-0,098	0,233	0,048	1	-0,123	0,238	0,018	-0,160
X_5	0,836	0,005	0,114	-0,123	1	0,053	0,413	0,026
X_6	-0,004	0,211	-0,114	-0,238	0,053	1	-0,007	0,606
X_7	0,003	-0,051	-0,387	0,018	0,413	-0,007	1	0,719
X_8	0,003	0,197	-0,241	-0,160	0,026	0,606	0,719	1

Общая сумма коэффициентов корреляции, сгруппированных вокруг X_8 , составляет 1,953, а средняя величина — 0,488. Вторым центром можно считать X_3 — количество циркулирующей плазмы на килограмм веса. Поскольку сумма коэффициентов корреляции, сгруппированных вокруг него, меньше предыдущей, его следует отнести к центрам второго порядка.

По-видимому, в процессе классификации больных на основании изменения морфометрических размеров головного мозга по степени изменений показателей гомеостаза внеклеточного сектора с учетом выделительной функции почек (вода и натрий) степень нарушения суточного выделения натрия на килограмм веса и количество циркулирующей плазмы также на килограмм веса имеют первостепенное значение, причем первый больше, чем второй.

Рассматривая вышеприведенный алгол, следует отметить, что самый высокий коэффициент корреляции между X_7 и X_5 . Достаточно высокий коэффициент еще имеется между X_3 и X_7 . В связи с этим представляется возможным дать количественную оценку линейной корреляции между количеством плазмы на килограмм веса, с одной стороны, и количеством суточного выделения натрия на килограмм

веса и его концентрацией в моче, с другой стороны, т.е. определить коэффициент линейной множественной корреляции между X_3 , X_7 и X_8 . Было найдено $r_{378}=0,524$ ($P<0,00001$), при критической величине $0,52$. Другими словами, связь между количеством циркулирующей плазмы на килограмм веса и остальными двумя показателями значительно теснее, когда эти показатели взяты вместе (множественная корреляция), чем в случае определения простой линейной корреляции.

Суточное выделение натрия находится в тесной корреляционной связи с суточным выделением мочи ($r = 0,606$), и поэтому можно было предполагать, что оно имеет какую-то связь сложного характера с количеством циркулирующей плазмы, определяемой реологическими особенностями крови. (103, 105, 119, 121, 129, 139, 150, 168, 170, 172). Представляет интерес определение коэффициентов множественной корреляции между количеством циркулирующей плазмы, с одной стороны, и суточным диурезом на килограмм веса, концентрацией натрия в моче с суточным выделением натрия на килограмм веса — с другой, — r_{3678} . Этот коэффициент оказался равным $0,636$. При сравнении имеется увеличение по отношению к $r_{378} = 0,524$. Однако разница оказалась статистически недостоверной. Следовательно, прибавление к расчетам суточного диуреза фактически ничего не меняет. В таком случае интересно выявить, достоверно ли увеличение коэффициента множественной корреляции ($r_{378} = 0,524$) по отношению к коэффициентам простой корреляции (r_{37} и r_{38})? При сравнении оказалось, что достоверное различие имеется только по отношению к коэффициенту корреляции между количеством циркулирующей плазмы и суточным выделением натрия ($U=2,42$; $P<0,05$). Относительно коэффициента корреляции между количеством циркулирующей плазмы и концентрацией натрия в моче разница статистически недостоверна ($U=1,2$; $P>0,05$). Однако, если сравнить этот коэффициент с последним коэффициентом множественной корреляции ($r_{3678} = 0,636$), разница статистически достоверна ($U=2,46$; $P<0,05$). По-видимому, с учетом всех трех показателей выделительной функции почек, их совместная корреляция с количеством циркулирующей плазмы больше, чем в том случае, если мы изучаем корреляцию попарно. Другими словами, каждый из этих показателей выделительной функции почек дает определенную информацию относительно количества циркулирующей плазмы, и, наоборот, исключение какого-либо из них уменьшает эту информацию.

Количество циркулирующей плазмы на килограмм веса является объемным показателем, определение которого представляет некоторые сложности. В таком случае получение достаточной информации в

отношении этого показателя могут дать суточный диурез, концентрация натрия в моче и его суточная экскреция.

В такой же степени представляет интерес вопрос о том, какую же информацию эти показатели могут давать относительно другого объемного показателя — объема внеклеточного сектора. Из табл. 2-3 видно, что объем внеклеточного сектора не находится фактически в линейной корреляции с показателями выделительной функции почек ($r_{16} = -0,004$; $r_{17} = 0,003$; $r_{18} = 0,003$), при критической величине ($r = 0,258$). В то же время обнаруживается высокая корреляция между этим показателем и количеством натрия во внеклеточной жидкости на килограмм веса ($r = 0,836$). При определении этого же коэффициента корреляции в условиях распределения вариантов по группам (см. факторальный анализ), он равен 0,925, что дает основание с большой вероятностью предполагать наличие линейной корреляции в такой степени, что связь между этими величинами можно выразить уравнением первой степени. Для подтверждения этого предположения высчитывался коэффициент линейности и его ошибки по Л.П.Чебышеву. Первый оказался равным 0,056, а второй — 0,074. Поскольку ошибка коэффициента больше его истинной величины, связь между величинами является линейной, и ее можно описать корреляционным отношением 1-й степени. Кроме того, произведя группировку вариант с учетом возможности максимальной информации (число групп = $\log_2 n + 1$), мы получили коэффициент линейной корреляции, равный 0,963, а корреляционное отношение = 0,962, т.е. фактически между этими двумя показателями нет разницы, что еще раз свидетельствует о возможности описания связи между объемом внеклеточного сектора и количеством натрия на килограмм веса корреляционным уравнением первой степени. Поскольку коэффициент корреляции положительный, изменения, допустим, количества натрия на килограмм веса, являются прямо пропорциональными колебаниям объема внеклеточного сектора. Другими словами, при уменьшении количества натрия на килограмм веса не будет ошибкой считать, что уменьшился в такой же степени объем внеклеточного сектора. Учитывая вышеизложенное, можно считать, что если показатели выделительной функции почек будут давать достаточную информацию относительно количества натрия во внеклеточном секторе на килограмм веса, то эта информация будет относиться в такой же степени и к объему внеклеточного сектора.

Средняя величина коэффициента корреляции равна 0,579. Была вычислена величина коэффициента множественной корреляции количества натрия на килограмм веса с показателями выделительной функции почек, оказавшаяся равной 0,935 ($r_{5678} = 0,935$). Следовательно, имеется значительное увеличение коэффициента корреляции,

приближающегося к единице. По-видимому, в таком случае взаимосвязь между количеством натрия на килограмм веса, с одной стороны, и показателями выделительной функции почек — с другой, можно описать множественным корреляционным уравнением первой степени. Становится ясно, что использованные нами три показателя выделительной функции почек совместно дают почти полную информацию относительно количества натрия на килограмм веса. Так как последнее связано с объемом внеклеточного сектора линейным уравнением, то полученная информация от показателей выделительной функции почек в такой же мере и с такой же точностью относится и к объему внеклеточного сектора. Это почти полная информация, поскольку коэффициент множественной корреляции мало чем отличается от единицы, которая постоянно наблюдается при изучении отношения температурных показателей сонных артерий между собой и к показателям температур подмышечных областей. Данное положение можно доказать и вычислением теоретико-информационного коэффициента корреляции, который равен 0,922, приближаясь, таким образом к единице. Следовательно, это еще раз подтверждает, что изучаемые нами три показателя выделительной функции почек на основании анализа температурных показателей при их нормальном функционировании совместно дают почти полную информацию как относительно количества натрия на килограмм веса, так и относительно объема внеклеточного сектора. При таких обстоятельствах суждения относительно изменений объема внеклеточного сектора будут справедливы в том случае, если будут учитываться все три показателя. То же самое следует сказать относительно дефицита или избытка натрия во внеклеточном секторе.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что один какой-либо показатель выделительной функции почек, изучаемый нами (X_6 , X_7 , X_8) и отдельно взятый, дает полную информацию относительно объема внеклеточного сектора, объема циркулирующей плазмы и количества натрия во внеклеточном секторе на килограмм веса.

Различные показатели гомеостаза внеклеточного сектора обладают большой самостоятельностью один по отношению к другому (коэффициенты корреляции очень малые — Берг). Безусловно, из этого делает исключение система — объем внеклеточного сектора и количества натрия в нем на килограмм веса, которые, как мы говорили, находятся почти в функциональной линейной связи. К этому можно добавить еще связь между онкотическим давлением и концентрацией натрия в плазме ($r = 0,233-0,05 > P > 0,01$). Следовательно, показатели гомеостаза, изменяясь, фактически не могут отразиться на остальных. Например, объем циркулирующей плазмы, очевидно, не отражается

на онкотическом давлении и на концентрации натрия в плазме и наоборот. То же самое можно сказать и относительно объема внеклеточного сектора и циркулирующей плазмы, концентрации натрия в плазме и количества натрия на килограмм веса и др. Однако, исходя из концепции о взаимосвязи различных звеньев какой-либо системы живого организма, с этим трудно согласиться.

Отсутствие достоверной линейной корреляции еще не означает отсутствие связи, которая может иметь нелинейный характер. Кроме того, следует учесть, что нередко влияние одного или нескольких факторов нарушает обычно линейный характер связи между двумя показателями. Например, возможно, что между объемом внеклеточного сектора и объемом циркулирующей плазмы существует корреляция, может быть даже линейная, однако влияние других показателей гомеостаза не позволяет ее обнаружить. Разрешить этот вопрос можно или путем вычисления частичной корреляции, или используя факториальный анализ, результаты которого будут изложены ниже.

2.6. Блок – схема регуляции центральной гемодинамики.

Формально рассмотренные выше исходные положения могут быть представлены в виде упрощенной блок-схемы модели регуляции центральной гемодинамики, в основу которой заложен принцип слежения за величиной артериального давления посредством изучения ниже приведенных показателей :

Количество внеклеточной воды на килограмм веса (X_1).

Концентрация натрия плазмы в *мэкв/л* (X_2).

Количество плазмы на килограмм веса (X_3).

Онкотическое давление (X_4).

Количество натрия на килограмм веса (X_5).

Суточный диурез на килограмм веса (X_6).

Концентрация натрия в моче (X_7).

Суточное выделение натрия в *мэкв/л* на килограмм веса (X_8).

Процесс анализа схематически представлен на рис.2.1. В качестве отдельных блоков здесь выделены: объект управления – сердечно-сосудистая система и регулятор – сердечный и сосудодвигательный центры. Внутри блока объекта управления приведены статические зависимости основных гемодинамических переменных (минутного объема сердца, средних величин артериального и венозного давления) от параметров, характеризующих насосную способность сердца и резистивно-емкостные свойства сосудистого русла. Эти параметры являются выходными величинами (управляющими воздействиями) регуля-

тора и формируются таким образом, чтобы уменьшить отклонение артериального давления от некоторого «желаемого» уровня (задающей величины). Возмущающими воздействиями на объект управления (А) могут быть частично или полностью независимые от регулятора изменения любого из параметров, описанных ранее как управляющие воздействия (общее периферическое сопротивление, насосная способность сердца, емкость сосудистого русла), а также общий объем крови.

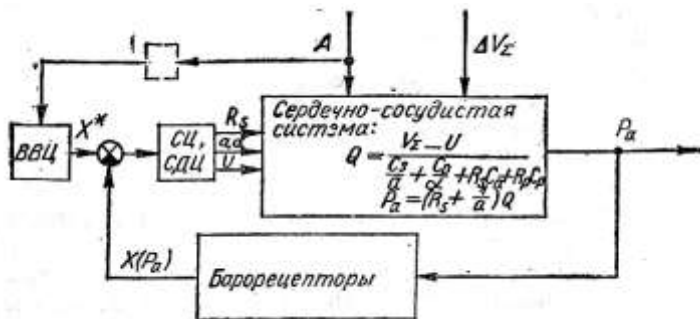


Рис.2.1.

Блок-схема модели регуляции центральной гемодинамики: А — возмущающее воздействие (суммарный показатель пяти температурных точек); ΔV_{Σ} — изменение общего объема крови (периферический состав крови); X^* — задающая величина; $X(P_a)$ — информация барорецепторов о величине артериального давления (P_a), P_s — общее периферическое сопротивление; α , a — насосные коэффициенты (температурные показатели подмышечных впадин слева и справа) — правого и левого желудочков; U — суммарный ненапряженный объем крови; Q — минутный объем крови; C_s , C_p , C_a , R_p — параметры, характеризующие резистивно-емкостные свойства большого и малого круга кровообращения.

Один из возможных вариантов формирования объема циркулирующей крови и его изменений при физической нагрузке рассмотрен на основе математической модели регуляции кровообращения, построенного на результатах сравнения доплеровского УЗИ исследования портального и селезеночного кровотока и данных, полученных с помощью программно-аппаратного комплекса немвзвизного метода определения формулы крови (табл. 2-7).

Таблица 2-7
Результаты сравнения доплеровского УЗИ и прибора А²МП у
больных циррозом печени хроническим гепатитом (n=74) в зависи-
мости от температурных показателей активных точек

Показатели	ЦП $\Sigma < 168$	ХГ $\Sigma > 168$	p
	М+σ Таб > 34	М+σ Таб < 34	
Диаметр портальной вены (см)	1,5 \pm 0,9	0,9 \pm 0,03	0,00088
Прибор А ² МП	1,45 \pm 0,95	0,85 \pm 0,03	
Диаметр селезеночной вены (см)	0,7 \pm 0,098	0,6 \pm 0,04	0,002155
Прибор А ² МП	0,68 \pm 0,093	0,59 \pm 0,05	
Объёмная скорость кровотока по селезеночной вене (мл/мин)	587,6 \pm 180,4	384,4 \pm 53,2	0,013134
Прибор А ² МП	576,5 \pm 183,4	375,2 \pm 60,1	
Объёмная скорость печёночного кровотока (мл/мин)	1414,7 \pm 336,1	1029,2 \pm 125,3	0,022743
Прибор А ² МП	1428 \pm 346,1	1024,5 \pm 127,1	
Максимальная скорость кровотока по печёночной артерии (см/сек)	74,3 \pm 9,9	60,4 \pm 5,4	0,013606
Прибор А ² МП	76,95 \pm 11,9	58,3 \pm 6,4	
Усреднённая скорость кровотока по печёночной артерии (см/сек)	37,9 \pm 5,7	31,6 \pm 3,5	0,049172
Прибор А ² МП	39,53 \pm 6,2	30,9 \pm 4,1	
Индекс застоя портальной вены	0,046 \pm 0,008	0,042 \pm 0,022	0,005787
Прибор А ² МП	0,046 \pm 0,08	0,041 \pm 0,21	
Индекс А/Р	3,4 \pm 0,5	2,6 \pm 0,286	0,006547
Прибор А ² МП	3,52 \pm 0,48	2,3 \pm 0,3	

Рассмотрению динамики температурных показателей в их взаимосвязи регуляции объема циркулирующей плазмы и крови на килограмм веса на килограмм веса в зависимости от морфометрических размеров селезеночной и портальной вены, а так же изменения объемной и линейной скорости кровотока в этих областях, регуляции натрия на килограмм веса, суточного диуреза на килограмм веса, онкотического давления и их воздействия на регуляцию сердечно-сосудистой системы мы уделяем особое внимание (57, 117, 131, 132, 135). Исследуемые установившиеся режимы наступают через 2 – 3

минуты после стабилизации температурных показателей, когда заканчиваются быстрые переходные процессы, вызванные изменениями качества дыхания и возмущением гемодинамики и рефлекторными реакциями из зоны каротидного синуса и абдоминальной области. Рассматриваемые нами температурные переменные и параметры кровообращения устанавливаются на некоторых уровнях, изменения которых в течение, по крайней мере, 7 – 10 минут, как правило, не превышают погрешности изменений. Такое представление о статике кровообращения согласуется с принятыми во многих работах временными интервалами при исследовании центральной регуляции сердечно-сосудистой системы (23, 36, 41, 57, 61, 73, 94, 122, 139, 150, 160, 163, 172, 178, 185, 193, 209, 244, 245, 251, 257, 268, 305, 307, 310).

Изменение общего объема крови и его связь с изучаемыми показателями белкового и водного обмена на основании анализа температурных показателей изучаемых точек было выбрано в качестве возмущающего воздействия по следующим соображениям: это воздействие признано идентичным изменению системного давления. (150, 152, 154, 155, 156, 157). По данным исследования математической модели неуправляемой сердечно-сосудистой системы, относительная чувствительность гемодинамических переменных к изменению общего объема крови самая высокая, и в широких пределах они являются линейной функцией V_{Σ} . (175, 176, 179, 192, 223, 235, 246, 257, 295, 299, 310).

В качестве «выходных» гемодинамических переменных рассматривали минутный объем крови, среднее артериальное и венозное давление. Вычисляли параметры, характеризующие управляющие воздействия центральной нервной системы на сердечно-сосудистую систему, — общее периферическое сопротивление $R_s = (P_a - P_v)/Q$, коэффициент функциональной способности сердца $a = Q/(P_v - P_o)$, где P_o — внутривенное давление, и частоту сердечных сокращений.

Если теоретические рассуждения о принципе управления кровообращением, приведенные выше, верны, то в норме при существенных изменениях общего объема крови система управления кровообращением будет стремиться уменьшить изменения средней величины артериального давления, вызванные возмущением. Причем уровень средней величины артериального давления при физической нагрузке будет выше, чем в покое (при этом изменяются частота дыхания и пульс). Эти изменения сопровождаются, как правило, уменьшением температурных показателей абдоминальной области и увеличением температурных показателей области каротид. При заторможенном центральном управлении (на операциях с применением наркоза) механизм формирования артериального давления изменен, так как при неизменной частоте дыхания частота пульса постоянно меняется.

Снятие характеристик в операционной проводили при непрерывной регистрации перечисленных гемодинамических показателей по следующей схеме: исходное состояние – переливание крови в любой из перечисленных доз, кровопускание (возврат к исходному уровню V_{Σ}) — исходный уровень — кровопускание — переливание (возврат к исходному уровню). Для проверки детерминированности характеристик соответствующие воздействия проводили повторно. Такой подход нами применялся ранее при снятии статических характеристик сердца (150, 151, 152, 154, 160, 162). Проведение одного исследования занимало 3-10 минут (период стабилизации температурных показателей). Данные, полученные в операционной при изменении глубокого наркоза, сравнивали с характеристиками математической модели «неуправляемой» сердечно-сосудистой системы (объект управления на рис.2.1.). По количественной близости экспериментальных и модельных характеристик судили об эффективности метода торможения наркозом центрального управления кровообращением, используя анализ взаимосвязи показателей гомеостаза с точки зрения теории информации.

Было установлено, что связь между изучаемыми парами показателей имеет нелинейный характер. Согласно теории корреляции, нелинейность появляется в том случае, когда на связь между двумя величинами влияет один или несколько факторов второго порядка.

Нам удалось это до некоторой степени доказать косвенно путем вычисления коэффициентов множественной корреляции, т.е. коэффициента корреляции одной величины с несколькими другими величинами одновременно. При этом оказалось, что по мере увеличения числа величин, с которыми коррелирует данная, коэффициент множественной корреляции возрастает — становится статистически достоверным, превосходит критическую величину и приближается к единице, т. е. к максимально возможной.

Анализ этих данных показал рост коэффициента линейной корреляции в связи с ростом числа показателей, с которыми он коррелирует. Создается впечатление, что каждый показатель способствует росту корреляции. Для уточнения данного вопроса оказалось целесообразным использование некоторых понятий и функций из области теории информации, точнее, из области вычисления количества информации.

Известно, что под информацией следует понимать не количество сведений относительно какого-либо явления, а меру устранения энтропии, т.е. меру устранения неизвестности относительно данного явления.

Таким образом, нам становится известным количество информации, если вычисляется количество энтропии, или неизвестности, устраненной в результате получения какого-то сигнала, или определения какой-то величины. Количество информации или энтропии практически вычисляется по формуле К.Шеннона и Н.Винера:

$$H = -\sum_{i=1}^k p_i \log_2 p_i \quad (2.2.)$$

В этой формуле H означает количество информации или устраненной энтропии, выраженной в бит; \sum – знак суммы; p_i – вероятность появления определенной варианты данной величины; \log_2 – знак логарифма по основанию два; K – число вариантов, или группировок данной величины. Максимальное количество информации получается в тех случаях, когда вероятность появления всех вариантов одинакова. В таком случае формула (3) принимает следующий вид:

$$H = -\log_2 \frac{1}{k} \quad (2.3.)$$

Естественно, согласно формуле (2), максимальное количество информации, полученной от какого-либо множества вариантов, распределенных на группы, зависит исключительно от количества групп K .

Распределяя данные о 107 больных на большие интервалы (всего 9), максимальное количество информации, приходящееся на один интервал, остается постоянным и равно:

$$H = -\log_2 \frac{1}{9} = \log_2 9 = 3,18 \quad (2.4.)$$

В случае, если учитывается не число интервалов, а каждая варианта, тогда количество информации, приходящееся на одну, равно в нашем случае:

$$H = -\log_2 \frac{1}{k} = -\log_2 \frac{1}{107} = \log_2 \cdot 107 = 6,65 \quad (2.5.)$$

При совместном распределении двух совокупностей вариантов, как это нам приходилось делать при анализе корреляции между показате-

лями гомеостаза (взяты попарно), можно вычислить и среднюю информацию, соответственно одной клетки корреляционной решетки согласно формуле:

$$H(xy) = - \sum_{ij}^k p_{ij} \log_2 p_{ij} \quad (2.6.)$$

В данной формуле p_{ij} означает вероятность появления варианты в клетке, находящейся на перекрестке ряда № i и столбца № j .

При помощи вышеизложенных формул можно вычислить функцию T , которая на языке теории информации является мерой внутреннего ограничения, а по теории корреляции отражает меру связи или корреляции между совокупностями. Эта функция имеет следующий вид:

$$T(xy) = H(x) + H(y) - H(xy). \quad (2.7.)$$

По отношению к коэффициенту и другим показателям корреляции она имеет два существенных преимущества: 1) является самостоятельной, т. е. равна нулю тогда и только тогда, когда между совокупностями нет никакой связи; 2) ее величина не зависит от группировки.

Остальные вышеприведенные функции, т. е. количество информации одной совокупности и количество информации, совместно распределенных, в значительной мере зависят от группировки.

В настоящее время еще не решен вопрос об оптимальной группировке, однако рекомендуется эмпирически установленная формула, по которой можно приблизительно вычислить оптимальное число групп. Она имеет следующий вид:

$$M \approx \log_2 n + 1 \quad (2.8.)$$

Следовательно, для нашей методики при исследовании большого количества больных число групп, где 107 – показатель отношения подмышечных температурных показателей к абдоминальной температурной характеристике и к показателю коэффициента растворимости кислорода (при температуре 37°C) равно 0,025:

$$M \approx \log_2 107 + 1$$

Мы распределили наши данные, как уже было указано, на 9 интервалов. В следующих таблицах приведены величины $H(x)$, $H(y)$, $H(xy)$, $T(xy)$.

Табл. 2.7. отражает меру связи или корреляцию между совокупностями.

Согласно табл. 2.7. , количество информации на каждую единицу всех выборок, совместно распределенных попарно, не достигает максимальной величины. Это объясняется неодинаковыми вероятностями попадания вариант в различные из девяти интервалов группировки. Вообще максимальная величина не превосходит 3бит, а минимальная равна 1,79. Как и следовало ожидать, средняя информация при совокупном распределении достигает больших величин — 5,29 (минимальная - 3,339). Интересно отметить, что малые величины функции $T(xy)$ представляют собой показатель связи между сравниваемыми совокупностями и, следовательно, являются аналогом показателя корреляции. Обнаруживается даже некоторое соответствие в величинах. Например, самый большой коэффициент линейной корреляции – это коэффициент корреляции между объемом внеклеточной воды и количеством натрия на килограмм веса ($r = 0,963$). Ему соответствует и самая большая величина $T(xy)$. В данном случае она равна 1,836 бит. В то же время, по нашим данным, показатели корреляции и связи являются менее достоверными, чем $T(xy)$ - показателями связи между сравниваемыми совокупностями.

Из данных нашего исследования, приведенных в табл. 2-8, видно, что функция $T(xy)$ ни в одном случае не равна нулю, и, стало быть, между всеми изучаемыми попарно взятыми показателями имеется связь. Эта же функция, согласно данным Pierce (1967г.), позволяет рассчитывать скорость передачи информации от входа до выхода системы, выраженную в бит на секунду (бит/сек). При совокупном распределении двух выборок одну из них можно считать входом системы, другую — выходом. Например, если взять объем внеклеточной воды и суточный диурез. Изменения первого на 20мл на килограмм веса будут передаваться на 2-й показатель (суточный диурез) с весьма малой скоростью. В данном случае на входе подается сигнал величиной 2,876бит. Из них на выходе остается только 0,444.

Таблица 2-8

Корреляция между совокупностями

Коррелирующий показатель	$H(x)$	$H(y)$	$H(xy)$	$T(xy)$
$X_1=y$	1,890	2,887	4,440	0,337
$X_2=x$	2,804	2,695	5,087	0,412

X ₃ =x				
X ₁ =y				
X ₄ =x	2,802	2,710	5,001	0,511
X ₁ =y				
X ₅ =x	2,488	2,687	3,339	1,836
X ₁ =y				
X ₆ =x	2,446	2,875	4,877	0,444
X ₁ =y				
X ₇ =x	2,535	2,724	4,752	0,507
X ₁ =y				
X ₈ =x	2,905	2,687	5,094	0,498
X ₃ =y				
X ₂ =x	1,916	2,583	4,124	0,375
X ₄ =y				
X ₂ =x	1,868	2,861	4,320	0,409
X ₅ =y				
X ₂ =x	1,880	2,830	4,414	0,296
X ₂ =y				
X ₆ =x	2,494	1,857	4,112	0,239
X ₂ =y				
X ₇ =x	2,448	1,846	3,999	0,297
X ₂ =y				
X ₆ =x	3,856	1,790	4,387	0,259
X ₄ =y				
X ₃ =x	2,820	2,741	5,225	0,336
X ₃ =y				
X ₅ =x	2,576	2,776	4,964	0,388
X ₃ =y				
X ₆ =x	2,493	2,803	4,878	0,418
X ₃ =y				
X ₇ =x	2,415	2,803	4,778	0,440
X ₃ =y				
X ₈ =x	2,953	2,813	5,290	0,476
X ₄ =y				
X ₅ =x	2,759	2,802	5,258	0,303
X ₄ =y				
X ₆ =x	2,866	2,752	5,215	0,403
X ₄ =y				
X ₇ =x	2,557	2,821	4,928	0,459
X ₄ =y				
X ₆ =x	2,848	2,755	5,275	0,328
X ₅ =y				
X ₆ =x	2,502	2,576	4,768	0,310
X ₅ =y				
X ₇ =x	2,345	2,549	4,462	0,432
X ₅ =y				
X ₆ =x	2,936	2,576	5,051	0,461
X ₇ =y				
X ₆ =x	2,489	2,365	4,546	0,308
X ₆ =y				
X ₈ =x	2,914	2,512	4,806	0,620
X ₈ =y				
X ₇ =x	2,526	2,922	4,622	0,826

Поскольку нами было ранее доказано, что коэффициенты множественной корреляции возрастают по отношению к простому коэффициенту, то не подлежит сомнению, что изменение динамики температурных показателей изучаемых точек вызывается влиянием остальных изучаемых показателей гомеостаза. Это подтверждено физиологическими и биохимическими исследованиями. Например, если введением 5%-ного раствора глюкозы увеличивается объем внеклеточного сектора, то на это реагирует не только суточный диурез, но и объем циркулирующей плазмы, концентрация натрия, онкотическое давление и другие показатели. Каждый из них вносит как бы свои коррективы, уменьшающие суточное выделение мочи.

Это можно проиллюстрировать уже известным фактом. Введение 1л 5%-ного раствора глюкозы не увеличит настолько же суточный диурез. Если это и произойдет, то с опозданием, поскольку скорость передачи информации небольшая (0,444бит/сек). Сделав перерасчет, получим, что увеличение объема внеклеточной воды на килограмм веса, на 20мл составляет 2,875бит, скорость передачи информации на диурез равна 0,444бит/сек. Для того, чтобы передать всю информацию, необходимо 6,4 секунды ($2,875:0,444 = 6,4$ сек.), и если вес пациента равен 50кг, то на килограмм веса получается 20,0мл перелитого раствора, для передачи которых потребуется 64 секунды. Такая реакция могла бы произойти, если бы определенное количество раствора вводилось моментально. Практически это невозможно. Растворы вливаются значительно медленнее, в результате чего и реакция со стороны диуреза наступает также значительно медленнее. Следовательно, в процессе передачи происходит значительная потеря информации (на входе – 2,875; на выходе – 0,444бит/сек).

Имеющиеся в нашем распоряжении данные позволяют утверждать приложимость понятия канала передачи информации к анализу взаимосвязи показателей гомеостаза. Такое же значение имеет понятие меры потери информации или ненадежности канала связи. Эту величину можно вычислить по следующим двум формулам:

$$H_x(y) = H(xy) - H(x) \quad (2.9.)$$

$$H_y(x) = H(xy) - H(y) \quad (2.10.)$$

В табл. 2-7 приведена разница в величинах информации каждой совокупности в отдельности, величины ненадежности каналов связи и скорость передачи информации на выходе системы $T(xy)$. Выборки брались попарно и поочередно менялись местами (один раз выборка считалась входом, в другой раз – выходом).

Из данных табл. 2-7 видно, что взаимосвязь между изучаемыми попарно взятыми показателями соответствует двум требованиям канала с шумом:

$$1) T(xy) \geq H(x) \text{ или } T(xy) \geq H(y) \text{ (2.11.)}$$

$$2) H_y(x) \geq 0 \text{ или } H_x(y) \geq 0 \text{ (2.12.)}$$

Помехи, или возмущение, в системе внутренней среды велики и в несколько раз превосходят информацию, получаемую на выходе. Из этого правила делает исключение только узел системы внеклеточного сектора — количество натрия на килограмм веса. В данном случае ненадежность меньше половины переданной информации на выходе.

Выше упоминалось о наличии весьма достоверной линейной корреляции между этими показателями. В таком случае почти исключается влияние посторонних факторов, т.е. возможность возникновения шума значительной величины.

Данные табл. 2-8 позволяют выявить еще один факт. Если взять систему из двух совокупностей вариантов, допустим объем внеклеточного сектора и концентрацию натрия, то можно отметить разную величину средней информации: 1,890бит для концентрации натрия и 2,887бит для внеклеточного сектора. Для механических систем, по-видимому, такое положение кажется парадоксальным, поскольку замена входа выходом не должна изменять процесс передачи информации. В биологических системах происходит, вероятно, иначе. Например, изменения объема внеклеточного сектора посредством каких-то механизмов приводят к изменению концентрации натрия. Если первично изменится концентрация натрия, безусловно наступят сдвиги в объеме внеклеточного сектора. Эти факты экспериментально и клинически доказаны, но механизмы их происхождения различны. Это видно из различных величин потери информации в процессе ее передачи (в первом случае 1,553бит, во втором — 2,550бит). Следовательно, различна величина помех, и в связи с этим различно и влияние побочных факторов.

Таблица 2-9

Корреляция между совокупностями, поочередная смена выборок (первый раз выборка считалась входом, второй раз— выходом)

Коррелирующий показатель	$H(x)-H(y)$	$H_y(x)$	$H_x(y)$	$T(xy)$
1	2	3	4	5
$X_1=y$ $X_2=x$	0,997	1,553	2,550	0,337

Коррелирующий показател	$H(x)-H(y)$	$H_y(x)$	$H_x(y)$	$T(xy)$
$X_1=y$ $X_3=x$	0,109	2,392	2,283	0,412
$X_1=y$ $X_4=x$	0,092	2,291	2,199	0,511
$X_1=y$ $X_5=x$	0,199	0,652	0,851	1,836
$X_1=y$ $X_6=x$	0,429	2,002	2,431	0,444
$X_1=y$ $X_7=x$	0,189	2,028	2,217	0,507
$X_1=y$ $X_8=x$	0,222	2,407	2,189	0,498
$X_3=y$ $X_2=x$	0,667	1,541	2,208	0,375
$X_4=y$ $X_2=x$	0,993	1,459	2,452	0,409
$X_5=y$ $X_2=x$	0,950	1,584	2,534	0,296
$X_6=y$ $X_2=x$	0,637	2,255	1,618	0,239
$X_2=y$ $X_7=x$	0,602	2,153	1,551	0,297
$X_2=y$ $X_6=x$	1,066	2,597	1,531	0,259
$X_3=y$ $X_4=x$	0,070	2,405	2,484	0,336
$X_3=y$ $X_5=x$	0,200	2,188	2,388	0,388
$X_3=y$ $X_6=x$	0,310	2,076	2,385	0,418
$X_3=y$ $X_7=x$	0,388	1,975	2,363	0,440
$X_3=y$ $X_8=x$	0,419	2,477	2,337	0,476
$X_4=y$ $X_5=x$	0,043	2,456	2,499	0,303
$X_4=y$ $X_6=x$	0,114	2,463	2,349	0,403
$X_4=y$ $X_7=x$	0,364	2,107	2,371	0,459
$X_4=y$ $X_6=x$	0,093	2,520	2,427	0,328
$X_5=y$ $X_6=x$	0,074	2,192	2,266	0,310
$X_5=y$ $X_7=x$	0,204	1,913	2,117	0,432
$X_5=y$ $X_8=x$	0,360	2,475	2,115	0,461
$X_6=y$ $X_6=x$	0,402	2,294	1,892	0,620

Коррелирующий показатель	$H(x)-H(y)$	$H_y(x)$	$H_x(y)$	$T(xy)$
$X_7=y$ $X_6=x$	0,124	2,181	2,059	0,308
$X_8=y$ $X_7=x$	0,396	1,700	2,096	0,826

Таким образом, приведенные данные показывают, что внутренняя среда является системой связи, определяемой клеточным составом крови, системой кроветворения, элементы которой представлены показателями ее гомеостаза и некоторыми показателями выделительной функции почек. Естественно, что эта система не ограничивается восемью изученными нами элементами. Это видно из вышеприведенного примера потери информации при рассмотрении двухэлементной системы, состоящей из объема внеклеточного сектора и концентрации натрия в плазме. Величина потери информации изменяется в зависимости от того, что считается входом — концентрация натрия в плазме или объем внеклеточного сектора. При этом важной величиной является индекс застоя портальной вены, который по отношению к коэффициенту растворимости кислорода отражает время начала свертывания крови (при $P < 0,0057$) см. табл.2-7.

Изменение этих показателей для данной биологической системы является замедление передачи информации на выходе и большая потеря ее в процессе передачи. Эти потери вызываются вмешательством, или возмущением, вызванным изменениями других показателей гомеостаза. На языке теории информации это означает подачу сигнала, который, согласно нашим данным, равен 2,875бит. и отражает отношение суммы температурных показателей сонных артерий и подмышечных к абдоминальной. На выходе, т.е. со стороны суточного диуреза получается 0,444бит, или в 6,4 раза меньше. В процессе передачи утрачено приблизительно в 5,4 раза больше информации, чем получено на выходе. Если бы не существовали помехи, т.е. вмешательства других факторов гомеостаза, тогда на выходе нагрузка бы увеличивалась в 6,4 раза. В таком аспекте колебания внеклеточного сектора представляли бы исключительную нагрузку, причем небезопасную для почек.

По-видимому, в таком аспекте и нужно рассматривать взаимосвязь элементов внеклеточного сектора в смысле общей реакции на изменения одного какого-либо элемента.

Очевидно, приложимость теории канала связи к системе внутренней среды имеет и более прямое практическое значение. Большая величина информации в процессе ее передачи и ничтожные размеры передаваемой информации на выходе, т.е. ничтожная разница между передаваемой и теряемой информацией, позволяет сделать вывод,

что наблюдения за одним показателем с достаточной достоверностью дают возможность судить об изменениях второго показателя.

Нижеследующий пример иллюстрирует это положение.

Допустим, что входом системы является объем внеклеточного сектора, а выходом — суточный диурез. Информация, соответствующая одному сигналу, равна 2,875бит. На выходе получается 0,444бит. Потери информации на выходе равны 2,431бит, что не намного меньше 2,875бит и почти равно количеству информации на один сигнал, подаваемый со стороны суточного диуреза.

Таким образом, практически без большой ошибки вычисляя информацию относительно суточного диуреза, можно сказать, что мы получаем почти полную информацию относительно колебаний внеклеточного сектора.

Если на килограмм веса суточный диурез изменяется на 2мл, т.е. подается один сигнал, тогда и объем внеклеточного сектора на килограмм веса изменится в среднем на 20 – 25мл на килограмм веса.

Согласно данным Kastler, выражение $N_u(x)$ означает то количество информации, которое можно получить относительно X , наблюдая за U . Вычисляя этот показатель и сопоставляя его с тем количеством информации, которая получается от прямого наблюдения, можно заметить, как это видно из табл. 2-9, небольшую разницу, представляющую собой функцию $T(xu)$.

Из вышеуказанного положения делается исключение для $T(X_1X_5)$, и, по-видимому, $T(X_6X_8)$ и $T(X_7X_8)$. Эти исключения объясняются тем, что показатели X_5 , X_8 (количество натрия во внеклеточной жидкости на килограмм веса и суточное выделение натрия на килограмм веса) определялись не прямо, а путем расчета на основании других показателей (количество натрия во внеклеточной жидкости определялось путем умножения концентрации натрия на объем внеклеточной жидкости, а суточное выделение натрия — путем умножения концентрации натрия мочи на количество выделяемой мочи в сутки).

По-видимому, для правильного решения вопроса о том, какие сдвиги вызывают изменения одного температурного показателя относительно другого или других, нужно сочетать данные корреляционного анализа с данными анализа системы внеклеточного сектора с точки зрения теории информации.

Определенный интерес представляет сопоставление статистических показателей связи с функцией $T(xu)$, которые являются мерой внутреннего ограничения, или информационным показателем связи между двумя распределениями. Эти данные отражены в табл. 2-10.

Таблица 2-10

Вычисление количества информации при изучении взаимосвязи между двумя показателями гомеостаза

Взаимосвязанные показатели	H(x)	H _y (x)	H _{9x} -H _y (x)	H(y)	H _x (y)	H(y)-H _x (y)
1	2	3	4	5	6	7
X ₁ =Y X ₂ =x	1,890	1,553	0,337	2,887	2,550	0,337
X ₁ =Y X ₃ =x	2,804	2,392	0,412	2,695	2,283	0,412
X ₁ =Y X ₄ =x	2,802	2,291	0,511	2,710	2,199	0,511
X ₁ =Y X ₅ =x	2,488	0,652	1,836	2,687	0,851	1,836
X ₁ =Y X ₅ =x	2,446	2,002	0,444	2,875	2,431	0,444
X ₁ =Y X ₇ =x	2,535	2,028	0,507	2,724	2,217	0,507
X ₁ =Y X ₆ =x	2,905	2,407	0,498	2,687	2,189	0,498
X ₃ =Y X ₂ =x	1,916	1,541	0,375	2,583	2,208	0,375
X ₄ =Y X ₂ =x	1,868	1,459	0,409	2,861	2,452	0,409
X ₅ =Y X ₂ =x	1,880	1,584	0,296	0,830	2,534	0,296
X ₂ =Y X ₆ =x	2,494	2,255	0,239	1,857	1,618	0,239
X ₂ =Y X ₇ =x	2,448	2,153	0,297	1,846	1,551	0,297
X ₂ =Y X ₆ =x	2,856	2,597	0,2588	1,790	1,531	0,258
X ₄ =Y X ₃ =x	2,820	2,484	0,336	2,741	2,405	0,336
X ₃ =Y X ₅ =x	2,576	2,188	0,388	2,776	2,388	0,388
X ₃ =Y X ₆ =x	2,493	2,075	0,418	2,803	2,385	0,418
X ₃ =Y X ₇ =x	2,415	1,975	0,440	2,803	2,363	0,440
X ₃ =Y X ₆ =x	2,953	2,477	0,476	2,813	2,337	0,476
X ₄ =Y X ₅ =x	2,759	2,456	0,303	2,802	2,499	0,303
X ₄ =Y X ₆ =x	2,866	2,463	0,403	2,752	2,349	0,403
X ₄ =Y X ₇ =x	2,557	2,107	0,450	2,821	2,371	0,450
X ₄ =Y X ₆ =x	2,848	2,520	0,328	2,755	2,427	0,328
X ₅ =Y X ₆ =x	2,502	2,192	0,310	2,576	2,266	0,310

Взаимосвязанные показатели	H(x)	H _y (x)	H _{9x} -H _y (x)	H(y)	H _x (y)	H(y)-H _x (y)
X ₅ =y X ₇ =x	2,345	1,913	0,432	2,549	2,117	0,432
X ₅ =y X ₆ =x	2,936	2,457	0,461	2,576	2,115	0,461
X ₇ =y X ₆ =x	2,489	2,181	0,308	2,365	2,059	0,308
X ₆ =y X ₆ =x	2,914	2,294	0,620	2,512	1,892	0,620
X ₆ =y X ₇ =x	2,526	1,700	0,826	2,922	2,006	0,826

Таблица 2-11
Информационные показатели связи между двумя распределениями

Показатели	T(xy)	r	P	η/y	P	η/x	P
X1X2	0,337	0,003	0,05	0,183	0,05	0,268	0,05
X1X3	0,412	0,179	0,05	0,244	0,05	0,349	0,05
X1X4	0,511	-0,0845	0,05	0,164	0,05	0,297	0,05
X1X5	1,836	0,963	0,01	0,961	-	0,962	-
X1X6	0,444	0,042	0,05	0,386	0,05	0,616	0,06
X1X7	0,507	0,068	0,05	0,287	0,05	0,526	0,05
X1X8	0,498	0,044	0,05	0,240	0,05	0,250	0,05
X2X3	0,375	0,040	0,05	0,206	0,05	0,052	0,05
X2X4	0,409	0,126	0,05	0,239	0,05	0,272	0,05
X2X5	0,296	0,151	0,05	0,665	0,05	0,205	0,05
X2X6	0,239	-0,050	0,05	0,236	0,05	0,173	0,05
X2X7	0,297	0,022	0,05	0,380	0,05	0,640	0,05
X2X8	0,252	0,011	0,05	0,366	0,05	0,194	0,05
X3X4	0,336	0,06	0,05	0,164	0,05	0,320	0,05
X3X5	0,388	0,121	0,05	0,233	0,05	0,311	0,05
X3X6	0,418	0,135	0,05	0,213	0,05	0,315	0,05
X3X7	0,440	-0,125	0,05	0,342	0,05	0,731	0,05
X3X8	0,476	0,082	0,05	0,346	0,05	0,252	0,05
X4X5	0,303	0,096	0,05	0,350	0,05	0,232	0,05
X4X6	0,403	0,208	0,05	0,521	0,05	0,297	0,05
X4X7	0,450	0,094	0,05	0,400	0,05	0,202	0,05
X4X8	0,328	0,154	0,05	0,262	0,05	0,266	0,05
X5X6	0,310	0,012	0,05	0,251	0,05	0,300	0,05
X5X7	0,432	-0,038	0,05	0,304	0,05	0,198	0,05
X5X8	0,461	0,053	0,05	0,244	0,05	0,209	0,05
X6X7	0,308	-0,013	0,05	0,307	0,05	0,245	0,05
X6X8	0,620	0,592	0,05	0,802	0,05	0,619	0,05
X7X6	0,826	0,728	0,05	0,730	0,05	0,770	0,05

Из данных табл.2.11 можно отметить определенный параллелизм между корреляцией и функцией T(xy). Например, между объемом внеклеточного сектора и количеством натрия на килограмм веса коэффициент линейной корреляции равен 0,963, а величина функции

$T(X_1, X_5) — 1,836$ бит. При этом количество теряемой информации в процессе передачи резко уменьшается $H(X_5) = 0,652$; $H_{X_5}(X_1) = 0,851$. Эта потеря более чем в 2 раза меньше функции $T(X_1, X_5)$. Достоин внимания и тот факт, что в данном случае значительно уменьшается величина функции $H(x)$. Коэффициент линейной корреляции между концентрацией натрия в моче и суточным его выделением также достаточно велик ($r = 0,728$), а $T(X_7, X_8) = 0,826$ бит. Между суточным диурезом и количеством выделяемого натрия в сутки — $r = 0,592$, а $T(X_6, X_8)$ равняется $0,620$ бит. Из приведенных примеров видно, как по мере уменьшения коэффициента линейной корреляции уменьшается и величина функции $T(x)$. В литературе нет данных относительно степени взаимосвязи между коэффициентом корреляции и мерой внутреннего ограничения, т.е. $T(x)$, которую еще называют скоростью передачи. Этот коэффициент корреляции нами вычислялся. Его величина меньше критической и не отличается от нуля. Это объясняется большой чувствительностью информационного показателя $T(x)$. Этот показатель ниже $0,5$ бит, и поэтому возникает вопрос о достоверности его отличия от нуля. Если принять величину вероятности ошибки $P = 0,01$, а за 100% – максимально возможную неопределенность, или энтропию, фактическая величина которой равна $3,18$ бит, тогда минимальный предел значащей информации будет $0,0318$. Это число меньше всех определенных нами значений $T(x)$. Между всеми изучаемыми нами показателями существует реальная взаимосвязь, что не совпадает с данными корреляционного и факториального анализов.

Таким образом, изучаемые нами показатели взаимосвязаны. Однако степень этой взаимосвязи в большинстве случаев незначительна. Информация, или сигнал (что одно и то же), возникающие при изменении одной константы гомеостаза, передаются в незначительной степени всем остальным. Если учитывается только пара констант, тогда сигнал, получаемый на одну из них, незначителен. Передача информации осуществляется по законам канала с шумами, причем в процессе передачи обычно теряется значительное количество информации. Для получения полного представления о состоянии внеклеточного сектора необходимо определить, по меньшей мере, 6 показателей (остальные два вычисляются).

Если считать, что информационный сигнал подается со стороны внеклеточного сектора, тогда эта информация передается на каждый из остальных шести показателей соответствующих величин функции $T(x)$. Исключая объем плазмы, можно подсчитать, какое количество информации в общей сумме передается на остальные пять показателей ($X_1, X_2 — 0,337$; $X_1, X_4 — 0,511$; $X_1, X_6 — 0,444$; $X_1, X_7 — 0,507$; $X_1, X_8 — 0,498$). Она равна $2,297$ бит.

Данные табл. 2-11 показывают (колонка $H(y)$, соответствующая информации, подаваемой внеклеточным сектором), что для всех сочетаний (с X_2, X_4, X_6, X_7, X_8) она превосходит данную величину. Следовательно, по добытой информации путем определения пяти показателей гомеостаза нельзя получить полного представления о внеклеточном секторе. Однако, прибавляя еще $T(xy)$ относительно X_1, X_3 (0,412), общая сумма информации равна 2,709бит. Теперь эта сумма мало чем отличается от информации, передаваемой со стороны внеклеточного сектора. Таким образом, для получения достаточно точного представления об изменениях внеклеточного сектора необходимо располагать данными относительно всех остальных величин, в том числе и объема циркулирующей плазмы.

Пользуясь теми же рассуждениями относительно объема циркулирующей плазмы, можно прийти к иному выводу. Общая сумма информации, передаваемая объемом внеклеточного сектора к остальным пяти показателям, исключая объем внеклеточного сектора, равна 2,045бит. Это также меньше передаваемой информации объемом циркулирующей плазмы. Если прибавим информацию, передаваемую на внеклеточный сектор, получается 2,457бит. Эта величина приближается в меньшей степени к передаваемой информации от объема циркулирующей плазмы, чем от объема внеклеточного сектора.

Высказанное положение можно подтвердить путем статистического сравнения соответствующих цифр. Для этой цели нами был использован критерий «t» (Стьюдент) и критерий Фишера.

Из табл. 2.12 видно, что информация, исходящая из внеклеточного сектора к остальным показателям, в каждом случае различна. Например, информация, посылаемая к концентрации натрия, равна 2,887бит, в то время как информация, посылаемая к объему циркулирующей плазмы, равна 2,695бит. Следовательно, измеряя таким образом информацию, посылаемую от внеклеточного сектора отдельно к каждому из остальных шести показателей гомеостаза (количество натрия на килограмм веса не считается), получается выборка из шести различных величин. Такая же выборка из шести различных величин получится, если таким же образом считать информацию, исходящую из объема циркулирующей плазмы.

Соответствующие статистические показатели для обеих выборок приведены в табл. 2.12.

Согласно приведенным данным, средние арифметические величины для обеих выборок фактически одинаковы (2,811; 2,810 $P > 0,05$).

Следовательно, среднее количество информации, посылаемой внеклеточным сектором, равно среднему количеству информации, посылаемой от объема циркулирующей плазмы.

В то же время дисперсия этих двух выборок различна (0,011283; 0,065725). Сравнивая их с помощью «F» (Фишер), получаем величину 5,8, в то время как для $P = 0,05$ «F» = 5,05.

Таблица 2-12

Сопоставление количества информации, исходящей из объема циркулирующей плазмы и внеклеточного водного сектора

Статистич.показатель	M	S	S	m	P	Доверительный интервал
Показатель гомеостаза						
Объем внеклеточного сектора	2,811	0,011283	0,102	0,0447	0,05	2,811±0,115
Объем циркулирующей плазмы	2,810	0,065725	0,256	0,0945	0,01	2,810±0,378

Различия между дисперсиями статистически достоверны, и сравниваемые выборки различаются между собой. Дисперсия больше для выборки, отражающей величины информации, исходящей от объема циркулирующей плазмы. Увеличение дисперсии вызывается влиянием других неучитываемых факторов.

Когда входом системы является объем циркулирующей плазмы, сумма значений функции $T(x)$ равна 2,457бит, когда же входом системы является объем внеклеточного сектора, сумма значений этой функции равна 2,709бит.

Данные табл. 2-11 показывают, что 2,457 находится внутри доверительного интервала при $P=0,01$, а 2,709 – внутри доверительного интервала при $P=0,05$.

Из этого можно сделать вывод о том, что сумма функций $T(x)$ относительно внеклеточного сектора равна средней величине количества информации, посылаемой внеклеточным сектором. Другими словами, информация, исходящая из внеклеточного сектора, полностью передается (статистически) к остальным шести показателям, чего нельзя в полной мере утверждать относительно объема циркулирующей плазмы.

Если информация от внеклеточного сектора полностью передается шести показателям гомеостаза, то определением последних представляется возможным получить полную информацию относительно объема внеклеточного сектора. Данный вывод имеет непосредственное практическое значение, поскольку оказывается возможным получить достоверное представление о внеклеточном секторе определением шести показателей гомеостаза (концентрация натрия в плазме, объем циркулирующей плазмы на килограмм веса, онкотическое давление, суточный диурез на килограмм веса, концентрация натрия в моче и суточное выделение натрия на килограмм веса).

Нарушения гомеостаза у оперированных больных зависят от целого ряда причин (влияние наркоза, кровопотери, нарушения дыхательной функции и гемодинамики). Их связывают с изменениями функции коры надпочечников. Эти изменения заключаются в повышенном выделении минералокортикоидного гормона. В результате этого возникает задержка натрия в организме (во внеклеточном секторе) с последующей задержкой воды. Следует отметить, что этот механизм нельзя признать единственным. Известно, что рост выделения минералокортикоидов с последующей задержкой натрия и воды в послеоперационном периоде наблюдается при операциях, сопровождающихся кровопотерей. Возникновение олигурии и снижение выделения натрия можно объяснить компенсаторной реакцией организма. Задержка воды до некоторой степени препятствует снижению объема внеклеточного сектора, следовательно, и объема циркулирующей плазмы. Таким образом, степень гиповолемии становится менее выраженной, что в известной мере устраняет последствия острой кровопотери. Однако и в данном случае трудно оспаривать первичную роль гиперфункции надпочечников (Leaf, 1950г.; Bartter, 1956г.; Mach с сотр., 1957г.).

Все это и определяет те значительные изменения, которые и происходят во внеклеточном секторе.

Это только часть из множества причин, влияющих на гомеостаз внутренней среды в послеоперационном периоде. Многие из вышеуказанных причин играют компенсаторную роль. Однако, как указывает А.А.Вишневский (1962г.), компенсация имеет и свои отрицательные особенности.

Как уже указывалось, изменения показателей гомеостаза внеклеточного сектора изучены, однако еще до сих пор многие вопросы остаются невыясненными. Возможно, это связано с малым количеством наблюдений или с тем, что определения показателей гомеостаза часто производились не в динамике. Очевидно, главное состоит в том, что недостаточно изучалась взаимосвязь сдвигов различных показателей гомеостаза.

Количественные соотношения между показателями кровообращения и скоростью потребления кислорода, которые были выявлены при исследовании дыхания, кровообращения, кислородных режимов организма в онтогенезе на одной из наиболее удобных физиологических моделей — мышечной деятельности динамического характера, во время которой потребление кислорода у взрослых мужчин возрастало в 16 – 20 раз, а минутный сердечный выброс – в 6 – 8 раз. Наше внимание привлекли два вопроса:

1) как меняются количественные соотношения между показателями гемодинамики и скоростью потребления кислорода в зависимости от ряда факторов: пола, возраста, интенсивности мышечной деятельности, степени тренированности организма;

2) насколько изменяются показатели гемодинамики и скорость потребления кислорода, а также взаимоотношения между ними в зависимости от включения разных механизмов регуляции гемодинамики, в частности, условно-рефлекторного, проприорецепторного и хеморецепторного механизма и ауторегуляции тканевого кровотока.

Определение показателей гемодинамики и кислородных параметров проводилось в условиях основного обмена, в состоянии готовности к работе (alertness), при так называемом условном старте, когда давалась команда начать работу с отменой этой команды еще до начала нагрузки, во время нагрузки возрастающей интенсивности (вплоть до максимальной) и в восстановительном периоде после нее.

Определяли: минутный объем крови (МОК); ударный объем (УО); частоту сердечных сокращений (ЧСС); систолическое давление (СД), диастолическое давление (ДД), пульсовое давление (ПД); общее периферическое сопротивление (ОПС); параметры кислород-транспортной функции крови — скорость транспорта кислорода артериальной и смешанной венозной кровью; содержание, насыщение и напряжение кислорода в артериальной и смешанной венозной крови и скорость потребления кислорода организмом. Регистрация ЧСС (на электрокардиографе) и насыщение артериальной крови кислородом (на оксигемографе) во время нагрузки и в восстановительном периоде проводилась непрерывно. Скорость потребления кислорода определяли по методу Дугласа — Холдена, состав выдыхаемого воздуха и ацетиленовой смеси — на хроматографе «Вырухром» и на газоаналитическом аппарате «Спиролит»; контрольные определения проводили на видеоизмененном аппарате Холдена. Кислородную емкость крови определяли манометрически на аппарате Ван-Слайка.

2.7. Количественная оценка центральной гемодинамики и метаболизма на основании корреляционного анализа показателей температур активных точек.

Корреляционный анализ обширного фактического материала в основном подтвердил полученные ранее результаты. Кроме того, эти исследования показали, что обнаруженная закономерность более выражена у однородной по составу группы лиц. У спортсменов коэффициенты корреляции более высокие и доверительные границы более

узкие, чем у нетренированных мужчин, а у последних — более высокие, чем у нетренированных подростков. Соотношения между показателями гемодинамики и скоростью потребления кислорода значительно изменялись в зависимости от пола, возраста, физического состояния, степени тренированности организма, от интенсивности физической нагрузки.

Работы Б.К. Гуняди, В.С. Мищенко, Ю.В. Степанова, И.В. Соколова показали, что и в условиях основного обмена, и при физической нагрузке разной интенсивности эффективность гемодинамики в отношении снабжения тканей кислородом различна у мужчин, женщин, детей, подростков, взрослых и людей преклонного возраста. Эффективность гемодинамики повышается до зрелого возраста, снижаясь к старости; у мужчин она выше, чем у женщин.

С возрастом уменьшается соотношение между минутным сердечным выбросом и потреблением кислорода, увеличивается артерио-венозное различие по кислороду и коэффициент использования кислорода из крови (рис. 2.2.). В связи с тем, что сердечные сокращения становятся более редкими, кислородный эффект сердечного сокращения повышается.

В условиях основного обмена у ребенка 8 – 9 лет каждый литр кислорода извлекается тканями из 20 – 22л циркулирующей крови, у мужчин 22 – 25 лет — из 16 – 17л, у женщин того же возраста — из 18 – 19л.

Мышечная деятельность приводит не только к усилению гемодинамики, но и к заметному повышению ее эффективности в отношении снабжения тканей кислородом. Так, при максимальном потреблении кислорода (МПК), когда минутный сердечный выброс у детей и подростков увеличивается в 4 – 5 раз, у нетренированных взрослых — в 5,5 – 6 раз, у спортсменов высокого класса — в 7 – 8 раз, гемодинамический эквивалент (т. е. количество литров крови, из которого извлекается 1л кислорода) снижается по сравнению с покоем у детей с 21 до 12, у подростков 13 лет — с 22 до 14, подростков 15 – 16 лет — с 18 до 9,5, у нетренированных взрослых — с 17 до 9, а у спортсменов высокого класса — с 15 – 16 в покое до 5,5 во время нагрузки максимальной интенсивности. Значительно увеличивается кислородный эффект сердечного сокращения, повышается коэффициент использования кислорода из артериальной крови, растет артерио-венозное различие по кислороду.

При интенсивной мышечной деятельности скорость транспорта кислорода артериальной кровью увеличивается. С ростом и развитием организма и в процессе спортивных тренировок это увеличение становится более выраженным.

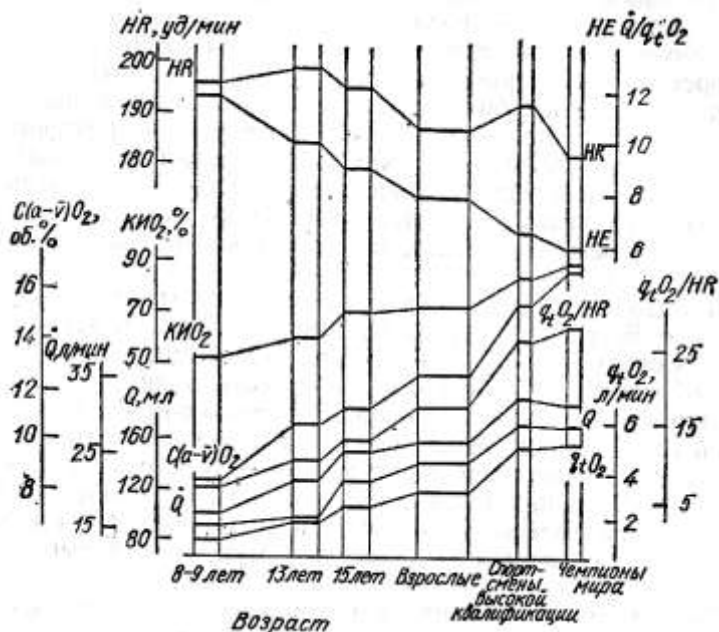


Рис.2.2. Возрастные изменения показателей кислородтранспортной функции крови при максимальном потреблении кислорода.

По вертикали — шкалы слева: HR — частота сердечных сокращений; $C(a-v)O_2$ — артерио-венозное различие по кислороду; KIO_2 — коэффициент использования кислорода из артериальной крови; Q — минутный объем крови; Q — ударный объем крови; шкалы справа: HE — гемодинамический эквивалент; q_{tO_2}/HR (мл/1 серд. сокр.) — кислородный пульс; q_{tO_2} — скорость потребления кислорода.

Скорость транспорта кислорода смешанной венозной кровью, которая при мышечной деятельности возрастает в полтора-два раза, с возрастом не увеличивается; в результате спортивной тренировки она, наоборот, снижается (рис.2.2.).

В процессе онтогенеза и во время спортивной тренировки величины сердечного выброса увеличиваются и развиваются тканевые механизмы, обуславливающие извлечение большего количества кислорода из артериальной крови. К числу механизмов, повышающих эффективность гемодинамики, относится прежде всего увеличение общего числа капилляров и площади диффузионной поверхности в мышцах, повышение концентрации дыхательных ферментов в мышечной

ткани. В количественном отношении увеличение общей диффузионной поверхности вместе с другими тканевыми механизмами позволяет организму в 2,5 – 3 раза уменьшить увеличение МОК, а с ним и других параметров гемодинамики во время интенсивной мышечной деятельности.

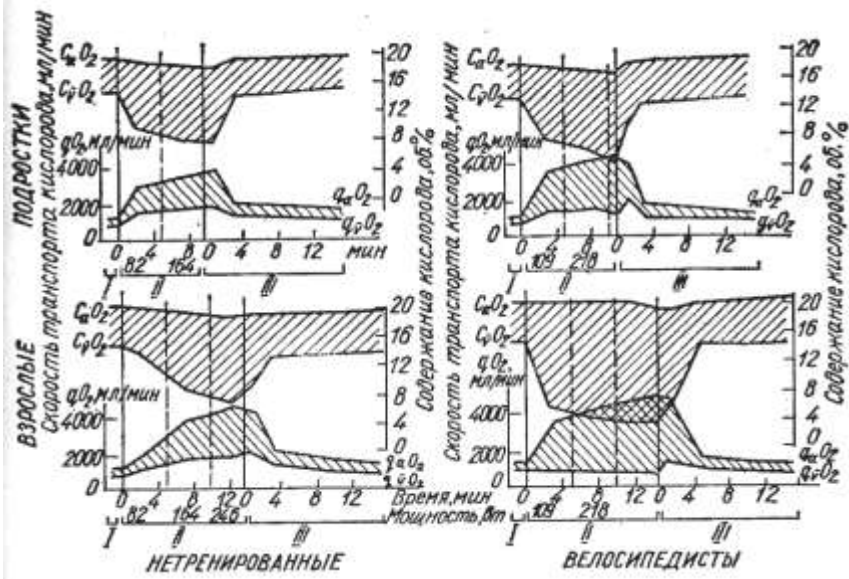


Рис.2.3. Изменение содержания (С) и скорости транспорта (q) кислорода артериальной (а) и смешанной венозной (v) кровью у нетренированных подростков и мужчин, а также у юных и взрослых велосипедистов во время исходного состояния до работы (I), ступенеобразно повышающейся нагрузки (II) и в ближайший восстановительный период после работы (III).

Включение указанных механизмов приводит к снижению критического уровня pO_2 в мышечной ткани, поэтому напряжение кислорода в смешанной венозной крови при интенсивной мышечной деятельности у взрослых может снижаться до цифр, ниже критических уровней pO_2 для детей и подростков, а у спортсменов ниже критических уровней pO_2 для нетренированных лиц (рис.2.4.). Скорость потребления кислорода при этом у спортсменов еще не снижается.

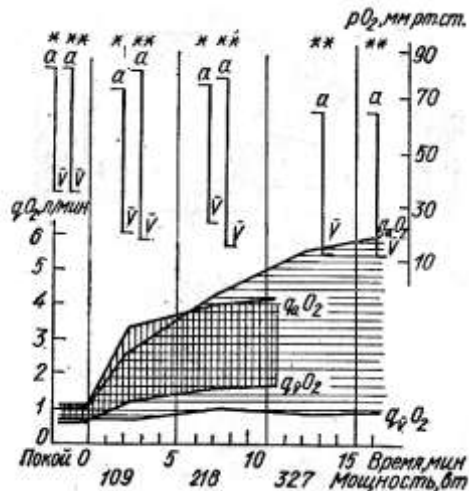


Рис. 2.4. Скорость транспорта (q) кислорода артериальной (а), смешанной венозной (v) кровью и артериально-венозный градиент p_{O_2} у юных и взрослых велосипедистов высокого класса при ступенеобразно повышающейся нагрузке. Вертикально заштрихованная площадь – потребление кислорода юными спортсменами, горизонтально – взрослыми спортсменами.

Приведенные данные свидетельствуют о значительной роли повышения эффективности гемодинамики в онтогенезе и при спортивных тренировках, развития системы местной циркуляции с ее ауторегуляторными и внешними механизмами регуляции. Изменения гемодинамики у нетренированных и тренированных лиц в зависимости от состояния организма позволяют ориентировочно оценить количественный вклад разных уровней и механизмов регуляции в управление кровообращением. Известно, что в состоянии «готовности» к работе (alertness) наблюдается учащение ЧСС, повышение систолического и пульсового давления, увеличение сердечного выброса, снижение ОПС. Условнорефлекторное усиление сердечной деятельности, учащение ЧСС, повышение систолического и пульсового давления, увеличение сердечного выброса, снижение ОПС становятся более выраженными во время фальш-старта, когда дается сигнал «начать работу», но работа фактически не начинается. МОК в этом случае несмотря на минимальное возбуждение проприорецепторов и хеморецепто-

ров у спортсменов может увеличиваться в 2 раза по сравнению с уровнем основного обмена, ЧСС — в 1,4 раза.

Нагрузка субмаксимальной интенсивности (при включении всех уровней регуляции кровообращения) приводит к четырехкратному увеличению ЧСС, шестикратному увеличению МОК, к более чем двукратному увеличению систолического индекса, а работа с МПК еще больше увеличивает МОК. Прекращение работы и, следовательно, прекращение раздражения проприорецепторов не вызывает немедленного возврата ЧСС, МОК и систолического индекса к норме. ЧСС снижается в первые 30 секунд только на 24%. а МОК — на 16% по сравнению с ЧСС и МОК при субмаксимальной нагрузке. Даже на 12-й минуте восстановительного периода, когда основной кислородный долг выплачен, ЧСС не только выше уровня покоя, но и уровня предстартового и условностартового состояния.

Если обратиться к данным об эффективности гемодинамики, то оказывается, что при условнорефлекторном изменении параметров гемодинамики соотношение между МОК и скоростью потребления кислорода снижается незначительно, но это небольшое снижение, обусловленное влиянием центральных механизмов на регуляцию тканевого кровотока, статистически достоверно. Наибольшее повышение эффективности гемодинамики, без которого кровоток не смог бы обеспечить выполнение работы, наблюдается во время нагрузки, когда центральные регуляторные влияния усиливаются в результате возбуждения многих афферентов, в первую очередь проприорецепторов работающих мышц и хеморецепторов сосудистого русла. Во время нагрузки снижение pO_2 в работающих мышцах, накопление CO_2 и других метаболитов усиливает также и деятельность ауторегуляторных механизмов, что приводит к значительному уменьшению общего периферического сопротивления и увеличению общей площади диффузионной поверхности для кислорода. При многократном увеличении скорости кровотока артерио-венозное различие по кислороду увеличивается до 17 об.%, содержание кислорода в смешанной венозной крови снижается до 3 об. %, а в случаях работы субмаксимальной интенсивности — до 2 об.%. Однако при таком резком уменьшении содержания кислорода скорость транспорта кислорода смешанной венозной кровью не только не ниже, но в 1,5 раза выше уровня покоя, т. е. общий резерв кислорода в венозной крови увеличивается.

Хочется подчеркнуть, что впервые несколько минут восстановительного периода повышенная скорость транспорта кислорода смешанной венозной кровью сохраняется при значительном снижении скорости транспорта кислорода артериальной кровью. Скорость транспорта кислорода артериальной кровью в это время уменьшается

не вследствие снижения содержания в ней кислорода: хотя во время нагрузки насыщение артериальной крови кислородом снижается на 8 – 10 %, потеря воды и гемоконцентрация приводят к сгущению крови и повышению ее кислородной емкости. Повышение температуры тела, $p\text{CO}_2$ и снижение $p\text{H}$ крови приводят к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, $p\text{O}_2$ артериальной крови снижается незначительно. Казалось бы, что небольшое снижение $p\text{O}_2$ вряд ли может вызвать такое значительное возбуждение хеморецепторов. Исследования, проведенные нами совместно с А.Г.Мисюрой, показали, что если во время физической нагрузки напряжение кислорода в артериальной крови снижается незначительно, то увеличение артериально-венозного градиента $p\text{O}_2$ приводит к выраженному увеличению колебаний $p\text{O}_2$ в альвеолярном воздухе и артериальной крови на протяжении дыхательного цикла. Амплитуда этих колебаний в альвеолярном воздухе составляет 12 – 13мм рт. ст., а в артериальной крови — 4 – 8мм рт. ст., что в 2,5 – 3 раза больше, чем в покое. Полученные данные позволяют высказать предположение, что флуктуирующие колебания $p\text{O}_2$ на протяжении дыхательного цикла вызывают периодическое усиление разрядов хеморецепторов и что они оказывают влияние не только на нервные образования, регулирующие дыхание, но и на гемодинамику. Это предположение, нам кажется, заслуживает дальнейшей экспериментальной проверки.

Приведенные данные дают основание для заключения о том, что хеморецепторный и метаболический механизм обладают значительным влиянием на параметры гемодинамики во время нагрузки и в первые минуты восстановительного периода. Предварительные расчеты показывают, что свыше 50% увеличение МОК обусловлено изменением напряжения респираторных газов в крови и тканях и накоплением метаболитов.

В условиях нормальной жизнедеятельности организма, как известно, происходят существенные изменения центральной гемодинамики. Мышечная нагрузка, эмоциональное напряжение приводят к росту системного артериального давления (САД), а при изменениях положения тела в вертикальной плоскости меняется соотношение между давлением крови в системах верхней и нижней полых вен. Эти изменения показателей центральной гемодинамики, очевидно, не должны сказываться на кровоснабжении головного мозга, который требует всегда высокой интенсивности кровоснабжения. В связи с этим в процессе эволюции вырабатывались специальные физиологические механизмы, которые, управляя сопротивлением сосудов головного мозга, обеспечивают необходимый уровень интенсивности мозгового кровотока при значительных колебаниях системного артериаль-

ного давления и при изменениях условий оттока крови от черепа при колебаниях давления в системе верхней поллой вены. Этот феномен, указывающий на определенную функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения, обусловленную деятельностью своих внутренних механизмов регуляции, получил название «ауторегуляция мозгового кровообращения». Однако подобная независимость показателей внутричерепного кровообращения и центральной гемодинамики наблюдается не всегда и нарушается при изменениях метаболизма, обусловленных нарушениями функции печени, поджелудочной железы, высокими соотношениями АсЛТ / АлАТ, низкими количественными показателями тромбоцитов. Эти группы показателей жестко зависят друг от друга. Последнее указывает на относительно легкую ранимость системы регуляции кровообращения на уровне целостного организма.

Понятие ауторегуляции мозгового кровообращения означает, таким образом, способность его сосудистой системы поддерживать средний мозговой кровоток на относительно постоянном уровне при изменениях перфузионного давления, а также изменять его в соответствии с потребностями нервной ткани при изменении химизма крови.

Учение об ауторегуляции мозгового кровообращения – механизма, способного поддерживать мозговой кровоток при сдвигах показателей центральной гемодинамики, прошло путь от полного отрицания такой возможности (доктрина Монто – Келли), признания пассивного следования просвета сосудов мозга за изменениями САД и до современных представлений о способности системы внутричерепной гемоциркуляции обеспечивать относительное постоянство кровотока, несмотря на изменения условий притока и оттока крови от черепа.

В последние 15 лет было выяснено, что мозговой кровоток практически не меняется при изменениях артериального давления в пределах 60 – 200 мм рт. ст. и внутричерепного давления в пределах 15 – 100 мм рт. ст., или обоих этих параметров таким образом, чтобы перфузионное давление через мозг не падало ниже 40 мм рт. ст. – в этих условиях кровоток поддерживается за счет снижения цереброваскулярного сопротивления. Однако снижение перфузионного давления ниже 20 – 30 мм рт. ст. быстро приводит к резкому уменьшению мозгового кровотока – до 10 – 20 мл на 100 г в минуту, падению pO_2 в венах мозга ниже 20 мм рт. ст. и к смерти. Таким образом, факт существования ауторегуляции мозгового кровотока в настоящее время вряд ли может вызвать сомнение.

Время срабатывания этого механизма в каждом эксперименте является весьма постоянной величиной, которая колеблется у разных животных от 25 до 80 секунд ($45,7 \pm 3,09$ сек). Существенной разницы

между временем стабилизации кровотока на исходном уровне после скачкообразного снижения или повышения давления не наблюдалось. Не удалось также обнаружить латентный период между установлением на одном уровне артериального давления и началом изменения кровотока, которое наблюдалось сразу же после установления давления на новом уровне, если давление изменялось быстро, но при достаточно медленных изменениях давления кровотоки менялись несущественно, даже если давление падало или возрастало до 30 – 40 мм рт. ст.

Весьма характерной особенностью проявления данных регуляторных процессов гемодинамики и метаболизма является то обстоятельство, что они наблюдаются лишь в условиях нормального функционирования внутренних органов, объединенных в системную регуляцию путем кровообращения. Системный характер регуляции обеспечивается непрерывным распределением и обменом натрия и калия, взаимосвязанных с обменом воды и ее распределением на килограмм массы тела.

При изменении перфузионного давления в сосудах мозга существует определенная направленность реакции сосудов мозга. Согласно исследованиям Г.И. Мчедlishvili, для пиальных артерий типична реакция вазодилатации, в то время как внутримозговые артерии имеют тенденцию к сужению. Противонаправленность в реакции пиальных и внутримозговых артерий мозга наблюдалась и нами при изучении реакции сосудов мозга в ответ на воздействие CO_2 (130, 134, 136, 139, 144, 146, 152, 153).

Сосудистые реакции, лежащие в основе ауторегуляции мозгового кровотока, осуществляются в сложной биофизической структуре полости черепа, характеризующейся нелинейными взаимосвязями объемов и давлений жидких сред — артериальной и венозной крови и ликвора в краниоспинальном пространстве. Это обуславливает, в свою очередь, нелинейность зависимости суммарного сопротивления сосудистой системы головного мозга от просвета того или иного уровня мозговых сосудов и означает, что механизм, лежащий в основе ауторегуляции мозгового кровообращения, должен учитывать также и особенности биофизической структуры системы внутричерепного кровообращения. Таковы основные отличительные черты ауторегуляторных процессов в сосудистой системе головного мозга.

Механизмы изменений цереброваскулярного сопротивления, лежащих в основе ауторегуляции мозгового кровотока, до сих пор остаются неясными. Из множества существующих представлений о механизмах ауторегуляции кровотока головного мозга можно выделить не-

сколько: концепцию тканевого давления, миогенную, метаболическую и нейрогенную.

По концепции тканевого давления процесс регуляции суммарного мозгового кровотока можно объяснить чисто механическими факторами. Согласно этому представлению, с ростом артериального давления нарушается процесс фильтрации жидкости вследствие изменения отношений прекапиллярного и посткапиллярного давления. Учитывая, что мозг заключен в ригидный контейнер, надо полагать, что этот процесс связан с повышением давления в ткани мозга. Вены как сосуды с низким давлением и податливыми стенками коллабируются, и посткапиллярное давление повышается. При снижении артериального давления наблюдается обратная картина.

В основе миогенной концепции лежит феномен, заключающийся в том, что мышечная оболочка артерий реагирует сокращением на повышение и расслаблением на снижение внутрисосудистого давления. Для сосудов мозга основным действующим фактором, стимулирующим ауторегуляцию при изменениях артериального давления, является измененное трансмуральное давление.

Метаболическая концепция регуляции суммарного мозгового кровообращения предполагает, что первичное падение перфузионного давления ведет к снижению кровотока, которое сказывается на концентрации метаболитов, а изменение концентрации метаболитов уже вторично ведет к изменению просвета сосудов. Среди вазоактивных веществ, которые могут принимать участие в процессе ауторегуляции мозгового кровотока, особое значение придается изменениям $p\text{CO}_2$ в ткани мозга и изменениям $p\text{H}$ межклеточной среды и ликвора.

Нейрогенная концепция ауторегуляции суммарного мозгового кровотока основана на многочисленных данных о богатой иннервации мозговых сосудов, а также хорошо известных фактах наличия рефлексогенных зон в полости черепа. Согласно этой концепции, рефлекторный механизм является ведущим в процессе ауторегуляции мозгового кровотока.

Таким образом, в настоящее время нет единой точки зрения на физиологические механизмы, обуславливающие независимость мозгового кровотока при сдвигах показателей функционирования центральных отделов системы кровообращения. Проблема с каждым годом становится все более сложной, поскольку число противопоставляемых друг другу фактов непрерывно растет. Последнее, на наш взгляд, является свидетельством того, что используемые в настоящее время подходы к исследованию проблемы регуляции мозгового кровообращения далеки от совершенства. Прежде всего следует еще раз подчеркнуть, что внутричерепное кровообращение, как уже было от-

мечено, представляет собой сложнейшую биофизическую систему, отличающуюся нелинейностью характеристик и неоднозначностью реакций на внешние возмущения, которые определяются не только характеристиками внешнего стимула, но и состоянием системы в момент исследования.

Учитывая это, логично предположить, что регулирование мозгового кровотока является сложным многосвязным процессом. Это, в свою очередь, служит основанием для предположения о том, что изученные к настоящему времени факторы, участвующие в регуляции мозгового кровообращения и обозначаемые в настоящее время как различные механизмы, представляют собой лишь отдельные проявления системы регулирования данного функционального звена. В условиях нормальной жизнедеятельности организма это регулирование может складываться из суперпозиций названных механизмов, их независимого действия, а может быть следствием их скоординированного участия. В последнем случае результат регулирования, по-видимому, будет зависеть не только от поступающих стимулов, но и, учитывая особенности состояния системы в данный момент, являться оптимизированным решением для каждой конкретной ситуации. Этот случай предполагает, очевидно, и неоднозначность реакций на сходные стимулы, с чем, как известно, постоянно сталкиваются исследователи, занимающиеся экспериментальным изучением системы регуляции мозгового кровообращения. С позиции системного математического структурно – функционального подхода весьма конструктивной представляется гипотеза о том, что в основе регуляции системной гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровообращения находится структурно - функциональный центр, в который с рефлексогенных зон, расположенных в артериальном и венозном отделах сосудов мозга, и с твердой мозговой оболочки поступает информация о состоянии условий притока и оттока крови от черепа, а также кардио – респираторной системы, желудочно – кишечного тракта, печени и селезенки. В зависимости от получаемой температурной информации нейрогенно вырабатывается управляющее воздействие на мозговые сосуды путем регуляции фазовых состояний вещества, перехода его из газообразного в жидкое и кристаллическое.

Однако подобная точка зрения нуждается в разработке, поскольку она дает возможность учесть сложность и многосвязность данной физиологической системы.

ГЛАВА 3

Диагностика нарушений пароксизмальных состояний вегетативного гомеостаза на основе терморегуляции организма с помощью прибора неинвазивного определения формулы крови биохимических и метаболических показателей

3.1. Структурно-функциональная организация вегетативной нервной системы.

Практически нет таких патологических состояний, в развитии и течении которых не принимала бы участие вегетативная нервная система посредством изменения активности ТПС. В одних случаях эта активность является существенным фактором патогенеза, в других – возникает вторично в ответ на повреждение любых систем и тканей организма. Сложность диагностики нарушений функций вегетативной нервной системы заключается в ее структурно-функциональной организации и сложности диагностики нарушений ТПС, определяющей кровообращение и метаболизм внутренних органов посредством изменения активности ферментативной системы, которая осуществляет этот процесс (4, 16, 17, 21, 22, 31, 32, 33, 40, 46, 48, 49, 53, 65, 74, 76, 86, 87, 104, 110, 112, 114, 118, 120, 122, 132, 135, 139, 146, 155, 156, 157, 158, 160, 177, 185, 188, 190, 192, 202, 213, 215, 222, 233, 244, 248, 252, 260, 264). Существенным моментом в регуляции ферментативных процессов взаимодействия вегетативной нервной системы по отношению к внешним фактора воздействия (атмосферное давление, газовый состав атмосферы) является ответная реакция организма, определяющая дифференцировку стволовых клеток костного мозга в направлении формирования зрелых эритроцитов и нейтрофилов, содержащих белковые компоненты эритропоэтин и интерлейкин, а также минеральные составляющие и металлы. Взаимодействие системы кроветворения и формирования периферического состава крови осуществляется на уровне биохимических процессов. Система регуляции биохимических процессов является многоуровневой с активным участием генной, эндокринной и нервной систем, объединенных в единую посредством изменения активности ТПС. Некоторые предпосылки регуляции ТПС заложены в самой структуре сети биохимических превращений, которые в зависимости от конкретных температурных условий и pH среды могут реализовываться в любом из двух противоположных направлений (активации или ингибирования ферментов), происходя-

щих в результате существования отдельных равновесных стадий или систем равновесных превращений (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), обеспечиваемых кровообращением соответствующих органов. Равновесные превращения связаны с метаболизмом углеводов, липидов, белков и образованием воды, а также ее перераспределением по секторам организма. Достижение энергетического равновесия регулируется двумя триозофосфатами, работающими в режиме окисления-восстановления, связанных с временными параметрами кардиоцикла: при избытке NAD^+ и интенсивном окислении 3-фосфоглицеринового альдегида происходит смещение реакции в сторону образования ацилкофермента А, который будет восстанавливаться до глицерин 3-фосфата; при дефиците последнего в мышечной ткани накапливается пируват и восстановленный никотинамидный кофермент. Эти биохимические преобразования определяют изоферментный спектр ткани и тип обмена веществ в ней. При этом изменения обмена веществ связаны с ферментными системами клетки (цитозоль, митохондрии, ядро). Эти превращения одновременно сопровождаются изменениями лактатдегидрогеназ сыворотки, аминотрансфераз, креатенинкиназ, фосфотаз, белков плазмы и небелковых азотистых компонентов крови. Регуляторными механизмами этих процессов является пространственная структура, которая включает в себя систему внешнего дыхания, систему кровообращения, транспорт кислорода к клетке и распределение в пространстве протекающих биохимических процессов в том числе и в клетке. При этом клеточная среда отделена от внешней клеточной мембраной, которая участвует в некоторых основополагающих для живой клетки процессах - производстве АТФ. Системы, осуществляющие данные процессы распределены между различными отделами митохондрий, которые обеспечивают создание трансмембранного градиента концентрации протонов, осуществляющих перенос электронов, от $\text{NAD}^+ \text{H}$ к молекулярному кислороду. Посредством этих процессов осуществляется сопряженное фосфорилирование АДФ с помощью ферментативных систем, которые полностью вмонтированы в митохондриальную мембрану. Митохондрии являются активными участниками кислородного и азотистого обмена посредством образования α -кетоглутарата, который активирует первые этапы цикла мочевины. Эти биохимические процессы осуществляются с помощью пассивного транспорта незаряженных молекул, таких как CO_2 и кислород. Этот транспорт зависит от изменения коэффициента растворимости данных молекул, который в свою очередь зависит от температурного градиента. Особенно наглядно эти аспекты биохимических превращений выражены в системе мышечного сокращения, осу-

ществляемого с помощью сегментарного отдела вегетативной нервной системы.

3.2. Сегментарная вегетативная нервная система.

Непосредственными участниками сокращения являются два белка – миозин и актин. Актин, являясь глобулярным белком, обладает способностью к полимеризации с удлинением структуры и превращением в F –актин. При отсутствии АТФ или его снижении раствор становится вязким. При добавлении АТФ вязкость снижается в результате разрушения комплекса, а затем начинает постепенно останавливаться в результате гидролиза АТФ. Эти процессы играют важную роль в процессах мышечного сокращения. (12, 13, 25, 27, 34, 41, 47, 72, 73, 88, 95, 111, 128, 129, 173, 245, 247, 252, 256, 259, 291, 296).

Процессы мышечного сокращения обеспечивают ферменты, которые находятся как в органах, так и в мышцах, а также в клетках крови. Главными ферментами, участвующими в мышечном сокращении, являются: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа, альдолаза. Их системная регуляция осуществляется кровообращением с помощью вегетативных нейронов, заложенных главным образом в спинном мозге: в грудном отделе – симпатические, в крестцовом – парасимпатические и боковых рогах спинного мозга. Сегментарные аппараты заложены и в стволе головного мозга. Прежде всего это мощный ядерный аппарат десятого нерва (блуждающего); вегетативное ядро седьмого нерва, волокна от которого идут к подъязычной и подчелюстной железам и осуществляют расширение сосудов мозговой оболочки; вегетативное ядро девятого нерва, от которого начинается барабанный (Якобсонов) нерв, идущий к околоушной железе, и вегетативное ядро глазодвигательного нерва (ядро Якубовича — Эдингера — Вестфали), волокна которого участвуют в регуляции величины зрачка. Стволовые ядерные образования являются гомологами боковых рогов спинного мозга, так же как двигательные и сенсорные ядра ствола — гомологами передних и задних рогов. Сегментарная система состоит из симпатического и парасимпатического отделов. Рассмотрим их отдельно.

3.3. Симпатический отдел вегетативной нервной системы.

Как считают большинство исследователей, повышение активности ферментов в сыворотке крови при целом ряде заболеваний прежде всего происходит из-за выхода энзимов из поврежденных органов и

тканей в кровяное русло из-за чрезмерного напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы (Agress et.al., 1959 ; De Ritis et. al., 1955 ; Pap et. al., 1962 и др..). В последние годы этот феномен связывают с активацией ТПС.(127, 136, 139, 143, 152, 159, 160, 161, 163, 164, 168, 170, 172). Симпатический отдел регулирует каталитическую активность ферментов как в органах, так и при их поступлении в кровяное русло. Механизмами каталитической активности являются концентрационный градиент и размер ферментных молекул. Предполагается, что каталитические процессы обеспечиваются деятельностью нейронов, принимающих участие в регуляциях клеточного органического метаболизма (Wikinson 1976г).

Нейроны представлены в грудном и верхнепоясничном отделах спинного мозга, аксоны их составляют преганглионарные волокна, которые выходят вместе с передними корешками и подходят к симпатическому стволу. Преганглионарные волокна называют также белыми соединительными волокнами, так как они имеют большую миелиновую оболочку, чем постганглионарные. Важнейшим симпатическим образованием является симпатический ствол, обозначаемый также «симпатическая цепочка», расположенный по обе стороны от позвоночника (отсюда еще одно название — паравертебральные узлы). В стволе имеется 20—22 узла: 3 шейных (средний иногда представлен слабо, а нижний, нередко объединившись с первым грудным узлом, формирует мощный звездчатый узел), 10 – 12 грудных, 3 – 4 брюшных и 4 тазовых. В ганглиях имеется три типа клеток, отличающихся по своей величине: большие (диаметром 35 – 55мкм), средние (25 – 32мкм) и малые (15 – 22мкм). В различных ганглиях они представлены в неодинаковых пропорциях. Так, в верхнем шейном ганглии количество их соответственно 27%; 50%; 23 %, в звездчатом меньше больших клеток, но больше средних (17%; 67%; 16%).

Подходящие к ганглиям преганглионарные волокна частично прерываются в нейронах узлов, частично, не прерываясь, идут к превертебральным ганглиям. Вегетативные волокна преимущественно относятся к группам В и С; наиболее толстые, богатые миелиновой оболочкой волокна диаметром 5 – 6,5мкм (типа А) наблюдаются редко. Степень миелинизации определяет скорость проведения возбуждения. Наибольшая скорость достигается в тех случаях, когда толстое волокно взаимодействует с дендритом большой клетки. Волокна одного нейрона могут подходить к нескольким соседним узлам цепочки (до 8 узлов). Для скорости проведения возбуждения существенную роль играет также факт взаимодействия преганглионарного волокна с одним нейроном (скорость высокая) или несколькими (плюрицеллюлярная иннервация), при этом скорость проведения возбуждения замедляется.

ся. Передача «один к одному» встречается редко. Удаётся наблюдать как явления пространственной суммации (когда реакция на раздражение двух преганглионарных нервов превосходит сумму ответов при их отдельном раздражении), так и феномен окклюзии, или подавления, когда разряд постганглионарного волокна меньше суммы раздражения нескольких преганглионарных нервов. После прохождения через симпатический ствол волокна обозначаются как постганглионарные, или серые, соединительные волокна, имеющие в среднем меньшую величину, чем преганглионарные волокна.

Постганглионарные волокна от верхнего шейного узла вместе с сонной артерией направляются к мозгу и лицу, от звездчатого узла в виде сплетений позвоночной артерии постганглионарные волокна (другое название — нерв Франка) иннервируют сосуды мозга, составляющие бассейн позвоночной артерии.

Волокна, прошедшие через грудные, брюшные и тазовые узлы, устремляются к следующей станции переключения — превертебральным узлам или сплетениям. В отличие от симпатического ствола клеточный состав этого образования более равномерный и представлен преимущественно нейронами средней величины. Самый известный узел, являющийся также одним из важнейших, называется солнечным, а иногда чревным сплетением, или «брюшным мозгом». Состоит из двух узлов (левого и правого). В превертебральных узлах прерываются симпатические волокна (идущие в составе чревного нерва), не имевшие контакта с нейронами симпатической цепочки, а также появляются и парасимпатические нейроны (паравертебральные узлы — образования чисто симпатические).

После прохождения через превертебральные узлы, расположенные в брюшной полости или малом тазу, вегетативные волокна подходят либо непосредственно к иннервированным ими тканям (в этих случаях они являются тонкими нервными волоконцами, которые высвобождают химическое вещество, оказывающее путем диффузии влияние на ткани, — диффузионные синапсы), либо к ганглиям, расположенным в самих органах (такие интрамуральные ганглии имеются в сердце, желудочно-кишечном тракте и других органах).

3.4. Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Активность ферментов меняется в зависимости от температуры, pH среды, концентрации субстратов и коферментов. (15, 20, 21, 34, 36, 53, 57, 73, 95, 121, 156, 157). Обычно активность ферментов в сыровотке крови определяют при температуре 37⁰С. Изменение температу-

ры изменяет период полужизни ферментов в плазме (Wikinson 1976г). По мнению большинства исследователей, температурный показатель является одним из основных критериев симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Нейроны парасимпатического отдела берут начало в боковых рогах спинного мозга на крестцовом уровне, а также в вегетативных ядрах ствола головного мозга (ядра девятого и десятого черепных нервов). В первом случае преганглионарные волокна подходят к превертебральным сплетениям (ганглиям), где и прерываются. Отсюда начинаются постганглионарные волокна, направляющиеся к тканям или интрамуральным ганглиям.

В настоящее время выделяют еще и кишечную нервную систему (на это указывал еще в 1921г. J. Langley), отличие которой от симпатической и парасимпатической систем, кроме расположения в кишечнике, состоит в следующем:

- а. кишечные нейроны гистологически отличаются от нейронов других вегетативных ганглиев;
- б. в этой системе существуют самостоятельные рефлекторные механизмы;
- в. ганглии не содержат соединительной ткани и сосудов, а глиальные элементы напоминают астроциты;
- г. имеют широкий круг медиаторов и модуляторов (ангиотензин, бомбезин, холецистокиноподобное вещество, нейротензин, панкреатический полипептид, энкефалины, субстанция Р, вазоактивный кишечный полипептид).

Обсуждается адренергическая, холинергическая, серотонинергическая медиация или модуляция, показана роль АТФ как медиатора (пуринергическая система). А.Д Ноздрачев (1983г.), обозначающий эту систему как метасимпатическую, считает, что ее микроганглии расположены в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью (сердце, пищеварительный тракт, мочеточник и т. п.). Функция метасимпатической системы рассматривается в двух аспектах:

1. передатчик центральных влияний к тканям;
2. самостоятельное интегративное образование, включающее местные рефлекторные дуги, способные функционировать при полной децентрализации;
3. реагирующие на давление и растяжение типа фатерпачиниевых телец;
4. хеморецепторы, воспринимающие химические сдвиги.

Менее распространены термо- и осморецепторы.

От рецептора волокна идут, не прерываясь, через превертебральные сплетения, симпатический ствол к межпозвоночному узлу, где

расположены афферентные нейроны (вместе с соматическими сенсорными нейронами). Далее информация идет по двум путям: вместе со спиноталамическим трактом к зрительному бугру по тонким (волокна С) и средним (волокна В) проводникам. Второй путь — вместе с проводниками глубокой чувствительности (волокна А). На уровне спинного мозга дифференцировать сенсорные анимальные и сенсорные вегетативные волокна не удается. Несомненно, что информация от внутренних органов доходит до коры, но в нормальных условиях не осознается. Эксперименты с раздражением висцеральных образований свидетельствуют, что вызванные потенциалы можно зарегистрировать в различных областях коры больших полушарий. (10, 12, 13, 27, 82, 93, 94, 110, 176, 178, 179, 204, 282, 296, 303). Не удается обнаружить несущие болевое чувство проводники в системе блуждающего нерва. Скорее всего они идут по симпатическим нервам, поэтому справедливо, что вегетативные боли обозначаются не вегеталгиями, а симпаталгиями.

Известно, что симпаталгии отличаются от соматических болей большей диффузностью и аффективным сопровождением. Объяснение этому факту невозможно найти в распространении болевых сигналов по симпатической цепочке, так как сенсорные пути проходят симпатический ствол не прерываясь. Видимо, имеют значение отсутствие в вегетативных афферентных системах рецепторов и проводников, несущих тактильную и глубокую чувствительность, а также ведущая роль зрительного бугра как одного из конечных пунктов поступления сенсорной информации из висцеральных систем и органов.

Очевидно, что вегетативные сегментарные аппараты обладают известной автономией и автоматизмом. Последний определяется периодическим возникновением возбуждательного процесса в интрамуральных ганглиях на базе текущих обменных процессов. Убедительный пример — деятельность интрамуральных ганглиев сердца в условиях его пересадки, когда сердце практически лишается всех неврогенных экстракардиальных влияний. Автономия определяется также наличием аксон-рефлекса, когда передача возбуждения осуществляется в системе одного аксона, а также по механизму спинальных висцеросоматических рефлексов (через передние рога спинного мозга). В последнее время появились данные и об узловых рефлексах, когда замыкание осуществляется на уровне превертебральных ганглиев. Подобное предположение основывается на морфологических данных о наличии двухнейронной цепи для чувствительных вегетативных волокон (первый чувствительный нейрон расположен в превертебральных ганглиях).

Что касается общности и различий в организации и строении симпатического и парасимпатического отделов, то между ними нет различий в строении нейронов и волокон. Различия касаются группировки симпатических и парасимпатических нейронов в центральной нервной системе (грудной отдел спинного мозга для первых, ствол мозга и крестцовый отдел спинного мозга для вторых) и расположения ганглиев (парасимпатические нейроны преобладают в узлах, близко расположенных от рабочего органа, а симпатические — в отдаленных). Последнее обстоятельство приводит к тому, что в симпатической системе более короткими являются преганглионарные волокна и более длинными постганглионарные, а в парасимпатической системе — наоборот. Указанная особенность имеет существенный биологический смысл. Эффекты симпатического раздражения более диффузны и генерализованы, парасимпатического — менее глобальны, более локальны. Сфера действия парасимпатической нервной системы относительно ограничена и касается главным образом внутренних органов, в то же время не существует каких-либо тканей, органов, систем (в том числе и центральной нервной системы), куда бы ни проникали волокна симпатической нервной системы. Следующее существенное отличие — различная медиация на окончаниях постганглионарных волокон (медиатором преганглионарных как симпатических, так и парасимпатических волокон является ацетилхолин, действие которого потенцируется присутствием ионов калия). На окончаниях симпатических волокон выделяется симпатин (смесь адреналина и норадреналина), оказывающий местное влияние, а после всасывания в кровоток — общее. Медиатор парасимпатических постганглионарных волокон ацетилхолин вызывает преимущественно местное воздействие и быстро разрушается холинэстеразой.

Представления о синаптической передаче в настоящее время усложнились. Во-первых, в симпатических и парасимпатических ганглиях обнаруживаются не только холинергическая, но и адренергическая (в частности, до-паминергическая) и пептидергическая (в частности, вазоактивный кишечный полипептид (ВКП)). Во-вторых, показана роль пресинаптических образований и постсинаптических рецепторов в модуляции различных форм реакций (β -1-, α -2-, α -1- и α -2-адренорецепторы).

Идея о генерализованном характере симпатических реакций, возникающих одновременно в различных системах организма, получила широкую популярность и вызвала к жизни термин «симпатический тонус». Если использовать наиболее информативный метод изучения симпатической системы — измерение амплитуды общей активности в симпатических нервах, то эту идею следует несколько дополнить и

модифицировать, так как обнаруживается различная степень активности в отдельных симпатических нервах. Это говорит о дифференцированном регионарном контроле симпатической активности, т. е. на фоне общей генерализованной активации определенные системы имеют свой уровень активности. Так, в покое и при нагрузках установлен различный уровень активности в кожных и мышечных симпатических волокнах. Внутри же определенных систем (кожа, мышцы) отмечен высокий параллелизм активности симпатических нервов в различных мышцах или коже стоп и кистей.

Еще одним важным методом оценки симпатической активности является уровень плазменного норадреналина. Это понятно в связи с выделением этого медиатора в постганглионарных симпатических нейронах, увеличением его при электрической стимуляции симпатических нервов, а также при стрессовых ситуациях и определенных функциональных нагрузках. Уровень плазменного норадреналина варьирует у различных людей, но у определенного человека он относительно постоянен. У пожилых людей он несколько выше, чем у молодых. Установлена положительная корреляция между частотой залпов в симпатических мышечных нервах и плазменной концентрацией норадреналина в венозной крови. (36, 45, 58, 85, 86, 159, 179, 185, 197, 257, 259, 298). Объяснить это можно двумя обстоятельствами:

1. уровень симпатической активности в мышцах отражает уровень активности в других симпатических нервах (однако мы уже говорили о различной активности нервов, снабжающих мышцы и кожу);
2. мышцы составляют 40 % общей массы и содержат большое число адренергических окончаний, поэтому высвобождение из них адреналина и будет определять уровень концентрации норадреналина в плазме.

В то же время нельзя обнаружить определенную взаимосвязь артериального давления с уровнем плазменного норадреналина. Таким образом, современная вегетология постоянно становится на путь точных количественных оценок вместо общих положений о симпатической активации.

Паравертебральные скопления нейронов вертикальными связями образуют симпатическую цепочку, правая и левая цепочки могут иметь поперечные связи на нижнешейном и пояснично-крестцовом уровне.

Основная часть кишечных ганглиев исходит из «вагусного» уровня нервного валика, откуда нейробласты мигрируют в вентральном направлении. Предшественники кишечных ганглиев включаются в формирование стенки переднего отдела пищеварительного канала. В

дальнейшем они мигрируют каудально вдоль кишечника и формируют сплетения Мейсснера и Ауэрбаха. Из люмбо-сакрального отдела нервного валика формируются парасимпатические ганглии Ремака и некоторые ганглии нижнего отдела кишечника.

Таков общий план строения вегетативной нервной системы. Лишь сегментарные аппараты являются истинно специфически вегетативными с функциональной и морфологической позиций. Помимо особенностей строения, замедленной скорости проведения импульсов, медиаторных отличий, важным остается положение о наличии двойной иннервации органов симпатическими и парасимпатическими волокнами. Из этого положения имеются исключения: к мозговому слою надпочечников подходят только симпатические волокна (объясняется это тем, что по своей сущности данное образование является переформировавшимся симпатическим узлом); к потовым железам также подходят лишь симпатические волокна, на окончании которых, однако, выделяется ацетилхолин. По современным представлениям, сосуды имеют также лишь симпатическую иннервацию. При этом различают симпатические вазоконстрикторные волокна. Приведенные немногочисленные исключения лишь подтверждают правило о наличии двойной иннервации, причем симпатическая и парасимпатическая системы оказывают на рабочий орган противоположное влияние. Расширение и сужение сосудов, учащение и замедление ритма сердца, изменение просвета бронхов, секреция и перистальтика в желудочно-кишечном тракте — все эти сдвиги определяются характером влияния различных отделов вегетативной нервной системы. Наличие антагонистических влияний, являющихся важнейшим механизмом приспособления организма к меняющимся условиям среды, легло в основу неправильного представления о функционировании вегетативной системы по принципу весов (Eppinger H., Hess L., 1910г.).

В соответствии с этим представлялось, что усиление активности симпатических аппаратов должно приводить к снижению функциональных возможностей парасимпатического отдела (или, наоборот, парасимпатическая активация вызывает снижение деятельности симпатических аппаратов). На самом деле возникает иная ситуация. Усиление функционирования одного отдела в нормальных физиологических условиях приводит к компенсаторному напряжению и в аппаратах другого отдела, возвращающих функциональную систему к гомеостатическим показателям.(156, 157, 160, 166, 168, 170, 172, 175, 176). Важнейшую роль в этих процессах играют как надсегментарные образования, так и сегментарные вегетативные рефлексy.

В состоянии относительного покоя, когда нет возмущающих воздействий и отсутствует активная работа любого характера, сегментар-

ная вегетативная система может обеспечить существование организма, осуществляя автоматизированную деятельность. В реальных же жизненных ситуациях приспособление к меняющимся условиям внешней среды, адаптивное поведение осуществляется с выраженным участием надсегментарных аппаратов, использующих сегментарную вегетативную систему как аппарат для рационального приспособления. Изучение функционирования нервной системы дает достаточное обоснование положению, что специализация достигается за счет потери автономности, осуществляемой надсегментарными отделами вегетативной нервной системы. Последние преобразуют ход химических реакций с образованием химических соединений, обладающих биологической активностью, т.е. способных вызывать в чувствительных к ним органах и тканях специфические изменения.

3.5. Надсегментарные вегетативные механизмы

Вегетативные механизмы надсегментарных систем работают с помощью биологически активных веществ. По химической природе все эти вещества относятся к трем группам соединений: белки и пептиды; производные аминокислот; стероиды и производные жирных кислот.

Выработка их подчинена деятельности центральной нервной системы, осуществляемой стволовыми отделами.

В стволе мозга развиваются и получают доминирующее положение структуры, лишённые признаков сегментарности, ещё более развитые в вышележащих отделах головного мозга. Структуры эти осуществляют интегративные функции, обеспечивают взаимодействие специализированных систем мозга (моторных, сенсорных, вегетативных) при организации целесообразной адаптивной деятельности. Важнейшими звеньями этой интегративной системы являются ретикулярная формация ствола мозга, гипоталамус, таламус, миндалина, гиппокамп, перегородка, которые вместе со связывающими их путями образуют функциональные системы, носящие название лимбико-ретикулярного комплекса, стволотомозговой лимбической системы.

Сделанное вступление имеет важное значение для всех последующих рассуждений, поскольку приводит к положению об отсутствии специфических вегетативных центров в пределах лимбико-ретикулярного комплекса, и привычные представления о наличии высших вегетативных центров следует, по нашему мнению, пересматривать. Если это так, то попытки обнаружить внутри неспецифических структур симпатические и парасимпатические аппараты пока не оправдались. Известным подтверждением являются морфологические данные, которые можно суммировать следующим образом: в пределах головного мозга нет специфических вегетативных центров, вегетатив-

ных волокон (естественно, за вычетом сегментарных аппаратов, о которых говорилось выше), особенностей медиации, позволяющих разделить анимальные и вегетативные образования. Все это несколько не отрицает сложности и особенностей построения лимбико-ретикулярного комплекса и его отдельных звеньев, подтверждая лишь, что привычное для сегментарных систем деление на анимальное и вегетативное не является на этом уровне приемлемым.

3.6. Лимбическая система.

Лимбическая система участвует в регуляции вегетативно-висцерогормональных функций, направленных на обеспечение различных форм деятельности (пищевое и сексуальное поведение, процессы сохранения вида), в регуляции систем, обеспечивающих сон и бодрствование, внимание, эмоциональную сферу, процессы памяти, осуществляя таким образом соматовегетативную интеграцию.

Функции в лимбической системе представлены глобально, топографически плохо дифференцируются, однако при этом определенные отделы имеют относительно специфические задачи в организации целостных поведенческих актов. Включая в себя нейронные замкнутые круги, эта система имеет большое количество «входов» и «выходов», через которые осуществляются ее афферентные и эфферентные связи.

Р. Вгоса (1878г.) рассматривал филогенетически старые телэнцефалические области, расположенные вокруг мозгового ствола, как «большую лимбическую долю».

Эти же структуры обозначались как «обонятельный мозг», что не отражает ведущей их функции в организации сложных поведенческих актов. Выявление роли данных образований в регуляции вегетативно-висцеральных функций повлекло возникновение термина *висцеральный мозг* (McLean P., 1949г.). Дальнейшее уточнение анатомо-функциональных особенностей и физиологической роли этих структур привело к употреблению менее конкретизирующего определения – *лимбическая система*.

Лимбическая система включает анатомические образования, объединенные между собой тесными функциональными связями. Структуры, составляющие лимбическую систему, различаются в филогенетическом плане: древняя кора (палеокортекс) — гиппокамп, грушевидная извилина, пириформная, периамигдаллярная кора, энторинальная область, обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный бугорок; парааллокортекс — область, занимающая промежуточное положение между старой и новой корой (поясная извилина, или лимбическая доля, пресубиккулум, лобно-теменная кора); подкорковые

образования — миндалевидный комплекс, перегородка, передние ядра таламуса, гипоталамус; ретикулярная формация среднего мозга. Центральными звеньями лимбической системы являются миндалевидный комплекс и гиппокамп.

Миндалина принимает афферентные импульсы от обонятельного бугорка, перегородки, пириформной коры, височного полюса, височных извилин, орбитальной коры, передней части островка, интраламинарных ядер таламуса, передней части гипоталамуса и ретикулярной формации.

Эфферентных путей два: дорсальный — через *stria terminalis* в передний гипоталамус и вентральный — в подкорковые образования, височную кору, островок и по полисинаптическому пути к гиппокампу.

К гиппокампу афферентные импульсы приходят из переднебазальных образований, лобно-височной коры, островка, цингулярной борозды, из перегородки через диагональную связку Брока, соединяющую ретикулярную формацию среднего мозга с гиппокампом.

Эфферентный путь от гиппокампа идет через свод к мамиллярным телам, через сосцевидно-таламический пучок (пучок Вик д'Азира) к передним и интраламинарным ядрам таламуса, далее в средний мозг и мост мозга.

Гиппокамп тесно связан с другими анатомическими структурами, входящими в лимбическую систему, и образует вместе с ними круг Папеца (Papez J., 1937г.): гиппокамп — свод — перегородка — мамиллярные тела — передние ядра таламуса — поясная извилина — гиппокамп.

Таким образом, выделяют два основных функциональных нейрональных круга лимбической системы: большой круг Папеца и малый круг, включающий амигдаллярный комплекс *stria terminalis* — гипоталамус.

Существует несколько классификаций лимбических структур. По анатомической классификации Н. Gastaut, Н. Lammers (1961г.) выделяют две части — базальную и лимбическую; по анатомо-функциональной классификации — оромедиально-базальную область, регулирующую вегетативно-висцеральные функции, поведенческие акты, связанные с пищевой функцией, половой, эмоциональной сферой, и заднюю область (задняя часть цингулярной борозды, гиппокампальная формация), принимающую участие в организации более сложных поведенческих актов, мнестических процессах. Р. McLean выделяет две группы структур: ростальную (орбитальная и островковая кора, кора височного полюса, грушевидная доля), обеспечивающую сохранение жизни данному индивидууму, и каудальную (перего-

родка, гиппокамп, поясничная извилина), обеспечивающую сохранение вида в целом, регулирующие генеративные функции.

К. Pribram, L. Kruger (1954г.) выделили три подсистемы. Первая подсистема рассматривается как первичная обонятельная (обонятельная луковица и бугорок, диагональный пучок, кортико-медиальные ядра миндалины), вторая обеспечивает обонятельно-вкусовое восприятие, метаболические процессы и эмоциональные реакции (перегородка, базально-латеральные ядра миндалины, лобно-височная базальная кора), третья участвует в эмоциональных реакциях (гиппокамп, энторинальная кора, поясная извилина). Филогенетическая классификация (Falconner M., 1965г.) также выделяет две части: старую, состоящую из мамиллярных структур, тесно связанных с образованиями средней линии и неокортекса, и более позднюю — височный неокортекс. Первая осуществляет вегетативно-эндокринно-соматоэмоциональные корреляции, вторая — интерпретивные функции. Согласно концепции К. Lissak, E. Grastian (1957г.), гиппокамп рассматривается как структура, оказывающая ингибиторные влияния на таламо-кортикальную систему. В то же время лимбическая система играет активизирующую и моделирующую роль по отношению к ряду других мозговых систем, в частности к гипоталамусу.

3.7. Гипоталамус.

В функциональном отношении гипоталамус регулирует обмен гуморальных активных веществ. Он осуществляет процессы превращения их молекул, приводящие к изменению биологической активности веществ. Эти превращения совершаются под влиянием соответствующих ферментных систем непосредственно в эндокринных железах, либо в крови, либо в печени или почках. Скорость разрушения гуморального регулятора оценивается величиной объема плазмы очищенного от информационных молекул за единицу времени. Нарушения в звене обмена, как правило, связаны со снижением интенсивности метаболических превращений в следствие поражений внутренних органов. Эти процессы взаимосвязаны с двумя фракциями воды в организме: фракцией, способной к обмену, и фракцией, связанной в коллоидных системах с молекулами органических веществ. Эти фракции определяют различия в закономерностях течения крови и однородных жидкостях. Плазма крови содержит определенную молекулярную концентрацию веществ, главным образом электролитов. Общая концентрация солей электролитов составляет примерно 0,8%. Общее количество электролитных катионов превышает общее количество электролитных анионов. При этом разность соответствует числу катионов, связанных с органическими кислотами (в том числе и с белками). Ак-

тивная реакция среды плазмы слабощелочная (рН= 7,36). Белки плазмы подразделяют на две группы – альбумины и глобулины, имеющие относительную молекулярную массу: фибриноген – $3,4 \div 4,4 \times 10^5$. Фибриноген играет особо важную роль с точки зрения физиологии и реологии, так как обладает свойством превращаться в нерастворимый фибрин и определяет агрегацию эритроцитов. Постоянство разности катионов и анионов, а также реакцию среды поддерживают белки плазмы. Эти взаимодействия осуществляет тромбин-плазминовая система под контролем гипоталамуса. (78, 84, 92, 129, 136, 141, 149, 152, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 172, 173, 176).

Гипоталамус расположен на основании мозга, образуя вен­тральную часть промежуточного мозга. Ростральную его границу составляет передний край перекреста зрительных нервов. К гипоталамусу относят и лежащую кпереди от перекреста преоптическую область. Каудальной границей является задний край сосцевидных тел. Латерально от гипоталамуса лежит субталамическая область, включающая тело Льюиса, неопределенную зону, поля Фореля. Верхней границей служит дно третьего желудочка, нижняя гипоталамическая борозда, которая идет от водопровода мозга до межжелудочкового отверстия и отделяет гипоталамус от зрительного бугра.

Существует большое число классификаций ядер гипоталамуса. E. Gruntel выделял 15 пар ядер, W. Le Gros Clark — 16, H. Kuhlenbek — 29. Наибольшее распространение получила классификация W. Le Gros Clark. И.Н.Боголепова (1968г.) на основе приведенных классификаций и с учетом данных онтогенеза предлагает деление ядер гипоталамуса на четыре отдела:

1. передний, или ростральный, отдел (объединивший преоптическую область и переднюю группу — W. Le Gros Clark) — преоптическая медиальная и латеральная области, супрахиазматическое ядро, супраоптическое ядро, паравентрикулярное ядро, переднее гипоталамическое поле;
2. средний медиальный отдел — вентромедиальное ядро, дорсомедиальное ядро, инфундибулярное ядро, заднее гипоталамическое поле;
3. средний латеральный отдел — латеральное гипоталамическое поле, латеральное гипоталамическое ядро, туберолатеральное ядро, туберомамиллярное ядро, перифорникальное ядро;
4. задний, или мамиллярный, отдел — медиальное мамиллярное ядро, латеральное мамиллярное ядро.

Анатомические связи гипоталамуса проясняют и его функциональное значение. Среди наиболее важных афферентных путей можно выделить следующие:

1. медиальный пучок переднего мозга, латеральная часть которого связывает гипоталамус с обонятельными луковицей и бугорком, периамигдаллярной областью и гиппокампом, а медиальная — с перегородкой, диагональной областью и хвостатым ядром;
2. конечная полоска, идущая от миндаины к передним отделам гипоталамуса;
3. волокна, идущие через свод от гиппокампа в мамиллярное тело;
4. таламо-, стрио- и паллидогипоталамические связи;
5. от ствола мозга — центральный покрышечный путь;
6. от коры больших полушарий (орбитальной, височной, теменной).

Таким образом, ведущими источниками афферентации являются лимбические образования переднего мозга и ретикулярная формация ствола мозга.

Эфферентные системы гипоталамуса также могут быть сгруппированы в трех направлениях:

7. нисходящие системы к ретикулярной формации и спинному мозгу — перивентрикулярная система волокон, заканчивающаяся в среднем мозге (продольный задний пучок), у вегетативных центров каудального ствола и спинного мозга, и сосцевидно-покрышечный пучок, идущий от мамиллярных тел к ретикулярной формации среднего мозга;
8. пути к таламусу от сосцевидных тел (сосцевидно-таламический пучок), являющиеся частью замкнутой функциональной лимбической системы;
9. пути к гипофизу — гипоталамо-гипофизарный путь от паравентрикулярного (10 – 20% волокон) и супраоптического (80 – 90%) ядер к задней и частично средней долям гипофиза, туберогипофизарный путь от вентромедиального и инфундибулярного ядер к аденогипофизу.

В работах J. Ranson (1935г.) и W. Hess (1930г., 1954г., 1968г.) приведены данные о расширении и сужении зрачка, повышении и снижении артериального давления, учащении и урежении пульса при раздражении гипоталамуса. На основании этих исследований были выделены зоны, оказывающие симпатический (задний отдел гипоталамуса), парасимпатический (передний отдел) эффекты, а сам гипоталамус рассматривался как центр, интегрирующий деятельность висцеральной системы, иннервирующей органы и ткани. Однако по мере развития этих исследований было также выявлено большое число соматических эффектов, особенно при свободном поведении животных (Gellhorn E., 1948г.). О.Г.Баклаваджан (1969г.) при раздражении

различных отделов гипоталамуса наблюдал в одних случаях реакцию активации в коре больших полушарий, облегчение моносинаптических потенциалов спинного мозга, повышение артериального давления, в других — противоположный эффект. При этом наиболее высоким порогом обладали вегетативные реакции. О. Sager (1962г.) при диатермии гипоталамуса обнаружил торможение у-системы и ЭЭГ-синхронизацию, при чрезмерном нагревании — обратный эффект. Формируется представление о гипоталамусе как об отделе мозга, осуществляющем взаимодействие между регуляционными механизмами, интеграцию соматической и вегетативной деятельности. С этой точки зрения более правильным является деление гипоталамуса не на симпатический и парасимпатический отделы, а выделение в нем динамогенных (эрготропных и трофотропных) зон. Эта классификация носит функциональный, биологический характер и отражает участие гипоталамуса в осуществлении целостных актов поведения. Очевидно, что в поддержании гомеостаза участвует не только вегетативная, но и соматическая система. Эрго- и трофотропные зоны расположены во всех отделах гипоталамуса и на отдельных участках перекрывают друг друга. Вместе с тем удается выявить зоны их «сгущения». Так, в передних отделах (преоптическая зона) более ярко представлены трофотропные аппараты, а в задних (мамиллярные тела) — эрготропные. Анализ основных афферентных и эфферентных связей гипоталамуса с лимбическими и ретикулярными системами проливает свет на его роль в организации интегративных форм поведения. Гипоталамус в этой системе занимает особое — центральное — положение как вследствие топографического расположения в центре этих образований, так и в результате физиологических особенностей. Последние определяются ролью гипоталамуса как специфически построенного отдела мозга, особо чувствительного к сдвигам во внутренней среде организма, реагирующего на малейшие колебания в гуморальных показателях и формирующего в ответ на эти сдвиги целесообразные поведенческие акты. Особая роль гипоталамуса предопределена его анатомо-функциональной близостью к гипофизу. Ядра гипоталамуса подразделяют на специфические и неспецифические. К первым относятся образования, проецирующиеся на гипофиз, к остальным — прочие ядра, эффекты при раздражении которых могут различаться в зависимости от силы воздействия. Специфические ядра гипоталамуса оказывают однозначный эффект и отличаются от прочих образований мозга способностью к нейрокринии. К ним относятся супраоптическое, паравентрикулярное и мелкоклеточное ядра серого бугра. Установлено, что в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах образуется антидиуретический гормон (АДГ), спускающийся по аксонам гипотала-

мо-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза. В дальнейшем было показано, что в нейронах гипоталамуса образуются рилизинг-факторы, которые, попадая в аденогипофиз, регулируют секрецию тройных гормонов: адренотропного (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулинстимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ). Зонами образования реализующих факторов для АКТГ и ТТГ являются ядра переднего отдела срединного возвышения и преоптической области, а для ГТГ — задние отделы серого бугра. Установлено, что гипоталамо-гипофизарные пучки у человека содержат около 1 млн нервных волокон.

Несомненно, что в нейроэндокринной регуляции принимают участие и другие отделы мозга (медиально-базальные структуры височной области, ретикулярная формация ствола мозга). Однако наиболее специфическим аппаратом является гипоталамус, который включает железы внутренней секреции в систему целостных реакций организма, в частности реакций стрессового характера. Трофо- и эрготропная системы имеют в своем распоряжении для обеспечения деятельности не только периферическую симпатическую и парасимпатическую систему, но и специфические нейрогормональные аппараты. Гипоталамо-гипофизарная система, функционируя по принципу обратной связи, является в значительной степени саморегулирующейся. Активность образования реализующих факторов определяется также уровнем содержания гормонов в периферической крови.

Таким образом, гипоталамус – важная составная часть лимбической и ретикулярной систем мозга, однако, будучи включенным в эти системы, он сохраняет свои специфические «входы» в виде особой чувствительности к сдвигам внутренней среды, а также специфические «выходы» через гипоталамо-гипофизарную систему, паравентрикулярные связи к вегетативным образованиям, лежащие ниже, а также через таламус и ретикулярную формацию ствола мозга к коре и спинному мозгу.

3.8. Ствол головного мозга.

Ствол головного мозга является продолжением спинного мозга в ростральном направлении. Условная граница между ними — место выхода первых шейных корешков и перекреста пирамид. Ствол подразделяется на задний и средний мозг. В состав первого входят продолговатый мозг, мост мозга и мозжечок. Продолжением его является средний мозг, состоящий из четверохолмий и мозговых ножек и граничащий с промежуточным мозгом (таламус, гипоталамус, субталамус). Онтогенетически спинной мозг и ствол развиваются из медуллярной трубки, остальные же отделы мозга (мозжечок, передний мозг) — про-

изводные этих образований. Спинной мозг и мозговой ствол рассматривают как центральную трубковидную сердцевину мозга, состоящую из относительно недифференцированной нейронной массы, к которой с наружной поверхности присоединяются в виде придатков специфические нейронные группировки. Если в спинном мозге сенсорные и моторные группировки составляют непрерывные полуколонны в виде передних и задних рогов, то в мозговом стволе указанные образования выглядят уже как независимые ядра, в топографии которых прослеживаются следы непрерывных колонн спинного мозга. Так, дорсомедиальный ряд составляют моторные ядра двенадцатой, шестой, четвертой, третьей пар черепных нервов, а переднебоковую колонну — жабберные моторные ядра (одиннадцатой, десятой, седьмой, пятой пар). Система пятого нерва четко соответствует дорсальному рогу спинного мозга, в то время как настоящие жабберные сенсорные ядра (десятой, девятой пар) менее четко отделены от сердцевины. Особое положение занимает восьмой нерв: одна из частей его ядер — вестибулярная — является частью сердцевины мозга, слуховые же ядра имеют отдельную высокодифференцированную структуру.

Таким образом, часть образований ствола мозга (а именно ядра черепных нервов) является гомологом передних и задних рогов спинного мозга и осуществляет сегментарную иннервацию. Второй составной специфической частью мозгового ствола являются восходящие классические афферентные системы, несущие в мозг информацию от экстеро-, проприо- и интерорецепторов, а также нисходящий из коры больших полушарий пирамидный путь к спинному мозгу. Последнее положение должно быть принято с оговоркой, так как волокна от клеток Беца (моторная кора) составляют небольшую часть пирамидного тракта. В состав последнего входят и нисходящие волокна от вегетативных аппаратов мозга, и волокна, несущие эфферентную функцию корково-под-корковых образований, организующих двигательный акт. Помимо этого, в мозговом стволе имеются четко дифференцированные образования: оливы, красное ядро, черная субстанция, играющая важную роль в корково-подкорково-стволово-мозжечковых системах, регулирующих поддержание позы и организацию движений. Красное ядро является началом руброспинального пути, который описан у животных и отсутствует, по последним данным, у человека.

Кроме трех групп образований (ядер черепных нервов, классических афферентных и эфферентных путей и четко дифференцированных ядерных групп), в состав мозгового ствола входит сетевидная формация, представленная диффузным скоплением клеток разного вида и величины, разделенных множеством разнонаправленных волокон. Анатомия сетевидной формации ствола мозга была описана уже

давно. В последние десятилетия наиболее серьезные исследования выполнены J. Olscewski (1957г.), А. Brodal (1958г.), А.Л.Леонтович (1968г.) и др.

Наряду с представлениями о диффузности влияний и отсутствии закономерностей морфологической организации получила развитие теория о наличии морфофункциональной конструкции сетевидной формации. Наиболее общие цитоархитектонические закономерности складываются из выявления в медиальных отделах ретикулярной формации продолговатого мозга и моста мозга больших и даже гигантских нейронов, в латеральных отделах этого же уровня обнаруживают малые и средние нейроны; в ретикулярной формации среднего мозга имеются преимущественно малые нейроны. Помимо этого, J.Olscewski (1957г.) выделил внутри ретикулярной формации 40 ядер и подъядер, наиболее крупными из которых являются следующие:

1. латеральное ретикулярное ядро, расположенное латеральнее и книзу от нижней оливы;
2. ретикулярное ядро покрышки моста Бехтерева — дорсальнее собственных ядер моста;
3. парамедианное ретикулярное ядро — около средней линии, дорсальное от нижней оливы;
4. ретикулярное гигантоклеточное ядро — от оливы до уровня ядер восьмой пары;
5. каудальное ретикулярное ядро моста;
6. оральное ретикулярное ядро моста;
7. ретикулярное мелкоклеточное ядро продолговатого мозга;
8. ретикулярное центральное ядро продолговатого мозга.

Менее дифференцированной представляется ретикулярная формация среднего мозга, функциональная организация которой уточняется по мере изучения ходологических закономерностей. Эфферентные проекции четко подразделяются на две группы: проецирующиеся и не проецирующиеся на мозжечок. Три из описанных выше ядер посылают свои нейроны в мозжечок, при этом нейроны не имеют никаких других проекций и закономерно связаны с определенными отделами мозжечка. Так, латеральное ретикулярное ядро посылает волокна через веревчатые тела к гомолатеральным отделам червя и полушария мозжечка, парамедианное ретикулярное ядро — преимущественно гомолатерально в червь и ядра мозжечка, ретикулярное ядро покрышки моста — в червь и полушария. Кроме того, парамедианное ретикулярное ядро передает импульсацию главным образом от мозговой коры, а латеральное ядро — от спинного мозга.

Среди систем, не проецирующихся на мозжечок, различают нисходящие и восходящие проекции. Основным нисходящим путем явля-

ется ретикулоспинальный, спускающийся в спинной мозг по передним (вентральный пучок) и боковым (медиальный и латеральный пучки) столбам спинного мозга. Ретикулоспинальный путь берет начало от ядер моста (волокна идут ипсилатерально в вентральных столбах) и продолговатого мозга (волокна идут в латеральном столбе к обеим половинам спинного мозга). Кроме перечисленных волокон, в составе ретикулоспинального пути идут тектоспинальные, вестибулоспинальные и руброспинальные (у животных) пути.

Восходящие ретикулярные пути начинаются в медиальных отделах моста мозга и продолговатого мозга и в составе центрального пучка покрышки достигают таламуса (*centrum medianum*, *ретикулярное и интраламинарные ядра*), гипоталамуса, преоптического отдела и перегородки. Волокна от нейронов среднего мозга идут преимущественно к гипоталамусу, а от более каудальных отделов — к таламусу и субталамусу.

Афферентные связи ретикулярной формации определяются взаимодействием с мозжечком, спинным мозгом и отделами головного мозга, лежащими выше. Мозжечково-ретикулярные пути начинаются от ядер мозжечка и заканчиваются на нейронах сетевидной формации, откуда преимущественно направляются к красному ядру и таламусу.

Спиноретикулярные пути берут начало на всех уровнях спинного мозга, идут в боковых столбах его и оканчиваются в ретикулярной формации продолговатого мозга и моста мозга. В ретикулярной формации заканчиваются и коллатерали, отходящие от всех сенсорных классических путей.

Нисходящие пути к ретикулярной формации формируются из волокон, идущих из лобно-теменно-височной коры с пирамидным трактом; из гипоталамуса (перивент-рикулярная система к среднему — продольный задний пучок — и продолговатому мозгу); из сосцевидно-покрышечного пучка от мамиллярных тел к ретикулярной формации ствола мозга; из текторетикулярного пути (прямой и перекрещивающийся) — от верхнего отдела к нижележащим.

В тесном взаимодействии с ретикулярной формацией ствола мозга находится комплекс вестибулярных ядер, обособившийся из нейронов, входящих в ее состав. Наиболее крупным является преддверное латеральное ядро (ядро Дейтерса). Четко дифференцируются также преддверное верхнее ядро (ядро Бехтерева), медиальное и нижнее вестибулярные ядра. Данные образования имеют характерные ходологические связи, позволяющие понять их функциональное назначение. Эфферентные пути от преддверного латерального ядра направляются к спинному мозгу (гомолатеральный вестибулоспинальный тракт, имеющий соматотопическую организацию) и другим вестибу-

лярным ядрам. Путей, идущих от преддверных латеральных ядер к мозжечку, не обнаружено. Верхнее вестибулярное ядро проецируется в оральном направлении и следует в составе медиального продольного пучка к ядрам глазодвигательных нервов. Медиальное и нижнее вестибулярное ядра являются менее специфическими, и их нейроны направляют свои аксоны в оральном и каудальном направлениях, обеспечивая осуществление интегративных процессов (Brodal A., 1958г.; Walberg F., 1962г.; Porapeiano O., 1962г.).

Ретикулярную формацию ствола мозга можно рассматривать как один из важных интегративных аппаратов мозга. Она имеет самостоятельное значение и в то же время является частью более широкой интегрирующей системы мозга. Некоторые авторы включают поэтому в ретикулярную формацию каудальные отделы гипоталамуса, ретикулярную формацию гипоталамуса, ретикулярные ядра гипоталамуса.

Собственно интегративные функции ретикулярной формации К. Lissak (1960г.) подразделяет следующим образом:

- а. контроль сна и бодрствования;
- б. фазный и тонический мышечный контроль;
- в. расшифровка информационных сигналов окружающей среды путем модификационного приема и проведения импульсов, поступающих по различным каналам.

В стволе мозга имеются и образования, занимающие промежуточное положение между так называемыми специфическими и неспецифическими системами. К ним относят скопления нейронов, которые обозначаются как дыхательный и вазомоторный центр. Нет сомнений, что эти жизненно важные образования имеют сложную организацию. Дыхательный центр имеет разделы, регулирующие отдельно вдох (инспираторный) и выдох (экспираторный), а внутри сосудистого центра описывались популяции нейронов, определяющих замедление или ускорение частоты сердечных сокращений, снижение или подъем артериального давления. В последние годы детально исследовался гомеостаз артериального давления. Импульсы из барорецепторов, расположенных в сердце, каротидном синусе, дуге аорты и в других крупных сосудах, передаются в ствольные образования — ядро солитарного тракта и парамедианные ядра ретикулярной формации. От этих структур эфферентные влияния идут к ядрам десятого нерва и вегетативным ядрам спинного мозга. Разрушение ядра солитарного тракта приводит к подъему артериального давления. Мы обозначаем эти образования как полуспецифические. Те же ядра солитарного тракта принимают участие в регуляции сна и бодрствования, а их раздражение, кроме циркуляторных или дыхательных эффектов, проявляется

изменением ЭЭГ и мышечного тонуса, т. е. формирует определенный паттерн целостных форм деятельности.

Нисходящие влияния ретикулярной формации осуществляются через ретикулоспинальный путь, оказывающий облегчающее или тормозящее влияние на сегментарный аппарат спинного мозга. Тормозящее поле соответствует гигантоклеточному ретикулярному ядру, за исключением его ростральной части, и ретикулярному ядру продолговатого мозга. Облегчающие зоны локализованы менее четко, они захватывают большую зону — часть гигантоклеточного ядра, ядра моста; облегчающие влияния с уровня среднего мозга осуществляются через полисинаптические связи. Нисходящие влияния ретикулярной формации воздействуют на *a*- и *u*-мотонейроны, оказывающие влияние на мышечные веретена и на вставочные нейроны.

Показано, что большинство волокон ретикулоспинального пути оканчиваются не ниже грудных сегментов и только вестибулоспинальные волокна прослеживаются до крестцовых сегментов. Ретикулоспинальный путь регулирует также деятельность сердечно-сосудистой системы (Alexander R., 1946г.) и дыхания (Pitts R., 1940.г.).

Несомненно, центральная интеграция соматической и вегетативной активности является одной из основных потребностей организма. Определенный этап интеграции осуществляет ретикулярная формация ствола. Важно отметить, что соматические и вегетативные влияния идут через ретикулоспинальный путь и что поля, осуществляющие повышение активности мотонейронов, артериального давления и учащения дыхания, очень близки между собой. Связаны друг с другом и противоположные соматовегетативные реакции. Так, раздражение каротидного синуса приводит к торможению дыхания, сердечно-сосудистой активности и постуральных рефлексов.

Важное значение имеют восходящие потоки ретикулярной формации, получающей обильные коллатерали от классических афферентных путей, тройничного и других чувствительных черепных нервов. На первых этапах изучения физиологии ретикулярной формации предполагалось, что раздражения любой модальности вызывают неспецифический активационный поток, направленный к коре больших полушарий. Эти представления были поколеблены работами П.К.Анохина (1968г.), выявившего специфический характер этой импульсации в зависимости от различных биологических форм деятельности. В настоящее время стало очевидным участие ретикулярной формации в расшифровке информационных сигналов среды и регулирования диффузных до известной степени специфических потоков восходящей активности. Получены данные о специфических связях ствола мозга и переднего мозга для организации ситуационного спе-

цифического поведения. Связи со структурами переднего мозга являются основой для процессов сенсорной интеграции, элементарных процессов заучивания, функции памяти.

Очевидно, что для осуществления целостных форм деятельности необходима интеграция восходящих и нисходящих потоков, единство психических, соматических и вегетативных компонентов целостных актов. Имеется достаточное число фактов, свидетельствующих о наличии корреляции нисходящих и восходящих влияний. Было обнаружено, что ЭЭГ-реакции пробуждения коррелируют с вегетативными сдвигами — частотой пульса и величиной зрачка. Раздражение ретикулярной формации одновременно с ЭЭГ-реакцией пробуждения вызывало повышение активности мышечных волокон. Эта взаимосвязь объясняется анатомо-функциональными особенностями организации ретикулярной формации. Среди них имеется большое число взаимосвязей между различными уровнями ретикулярной формации, осуществляемых с помощью нейронов с короткими аксонами, нейронов с дихотомическим делением, аксонов, имеющих восходящие и нисходящие проекции, направляющиеся рострально и каудально. Кроме этого, выявлена общая закономерность, согласно которой нейроны с ростральной проекцией расположены каудальнее, чем нейроны, составляющие нисходящие пути, при этом они обмениваются многими коллатеральями. Обнаружено также, что корково-ретикулярные волокна оканчиваются в каудальных отделах ретикулярной формации, откуда берет начало ретикулоспинальный путь; спинорети-кулярные пути заканчиваются в зонах, где возникают восходящие волокна к таламусу и субталамусу; оральные отделы, получающие импульсацию от гипоталамуса, в свою очередь направляют к нему свои проекции. Указанные факты свидетельствуют об обширной корреляции нисходящих и восходящих влияний и анатомо-физиологической основе для осуществления указанной интеграции.

Ретикулярная формация, являясь важным интегративным центром, в свою очередь представляет лишь часть более глобальных интегративных систем, включающих лимбические и неокортикальные структуры, во взаимодействии с которыми и осуществляется организация целесообразного поведения, направленного на приспособление к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

Ринэнцефальные образования, перегородка, таламус, гипоталамус, ретикулярная формация являются отдельными звеньями функциональной системы мозга, обеспечивающей интегративные функции. Следует подчеркнуть, что этими структурами не ограничиваются мозговые аппараты, участвующие в организации целостных форм деятельности. Важно также отметить, что, входя в одну функциональную

систему, построенную по вертикальному принципу, отдельные звенья не утратили специфических черт.

Существенную роль в обеспечении согласованной деятельности этих образований играет медиальный пучок переднего мозга, связывающий передний, промежуточный и средний мозг. Основными звеньями, объединенными восходящими и нисходящими волокнами пучка, являются перегородка, миндалина, гипоталамус, ретикулярные ядра среднего мозга. Медиальный пучок переднего мозга обеспечивает циркуляцию импульсов внутри лимбико-ретикулярной системы.

Эфферентные вегетативные влияния осуществляются через волокна, входящие в состав пирамидных и экстрапирамидных путей, где их удельный вес велик. С участием коры осуществляется вегетативное обеспечение таких форм деятельности, как речь, пение. Показано, что при намерении совершить определенное движение у человека развивается опережающее это движение улучшение кровообращения мышц, участвующих в данном акте.

Таким образом, ведущим звеном, участвующим в надсегментарной вегетативной регуляции, является лимбико-ретикулярный комплекс, особенности которого, отличающие его от сегментарных вегетативных аппаратов, следующие:

1. раздражение этих структур не влечет за собой строго специфической вегетативной реакции и обычно вызывает сочетанные психические, соматические и вегетативные сдвиги;
2. разрушение их не влечет за собой определенных закономерных нарушений, за исключением случаев, когда поражаются специализированные центры;
3. отсутствуют характерные для сегментарных вегетативных аппаратов специфические анатомо-функциональные особенности.

Все это приводит к важному выводу об отсутствии на исследуемом уровне симпатических и парасимпатических отделов. Мы поддерживаем точку зрения крупнейших современных вегетологов (Jung R., 1963г.; Moppier M., 1963г.; Cellhorn E., 1966г.; Hess W., 1968г.), считающих целесообразным деление надсегментарных систем на эрготропные и трофотропные, используя биологический подход и различную роль этих систем в организации поведения. Эрготропная система способствует приспособлению к меняющимся условиям внешней среды (голоду, холоду), обеспечивает физическую и психическую деятельность, течение катаболических процессов. Трофотропная система вызывает анаболические процессы и эндофилактические реакции, обеспечивает нутритивные функции, способствует поддержанию гомеостатического равновесия.

При этом широко используются аппараты сегментарной симпатической системы. Обеспечивается оптимальное кровообращение работающих мышц, повышается артериальное давление, увеличивается минутный объем, коронарные и легочные артерии расширяются, сокращаются селезенка и другие кровяные депо. В почках происходит мощная вазоконстрикция. Расширяются бронхи, увеличивается легочная вентиляция и газообмен в альвеолах. Подавляются перистальтика пищеварительного тракта и секреция пищеварительных соков. В печени мобилизуются гликогеновые ресурсы. Тормозятся дефекация и мочеотделение. Терморегуляционные системы защищают организм от перегревания. Повышается дееспособность поперечнополосатой мускулатуры. Расширяется зрачок, возрастает возбудимость рецепторов, обостряется внимание. Эрготропная перестройка имеет первую невральную фазу, которая усиливается вторичной гуморальной фазой, зависящей от уровня циркулирующего адреналина.

Трофотропная система связана с периодом отдыха, с системой пищеварения, некоторыми стадиями сна («медленный» сон) и мобилизует при своей активации в основном вагоинсулярный аппарат. Отмечаются замедление сердечного ритма, уменьшение силы систолы, удлинение диастолы, снижение артериального давления; дыхание спокойное, несколько замедленное, бронхи слегка сужены; увеличиваются перистальтика кишечника и секреция пищеварительных соков; усиливается действие органов выделения: наблюдается торможение моторной соматической системы. Внутри лимбико-ретикулярного комплекса выделяют зоны, при раздражении которых можно получить преимущественно эрготропные или трофотропные эффекты. Первое понятие анатомо-функциональное, второе – функционально-биологическое. Первые аппараты связаны исключительно с сегментарной вегетативной системой, и поражение их имеет определенные проявления; вторые не имеют четкой структурной базы, поражение их не является строго детерминированным и проявляется в ряде сфер — психической, моторной, вегетативной (рис.3- 1 и 3-2).

Надсегментарные системы используют для организации правильного поведения определенные вегетативные системы – преимущественно, но не исключительно одну из них. Деятельность эрготропной и трофотропной систем организована синергически, и можно отметить лишь преобладание одной из них, что в физиологических условиях точно соотносено с конкретной ситуацией.

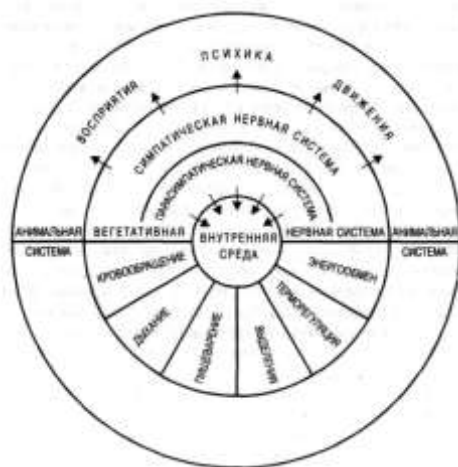


рис.3-1. Взаимодействие эрго и трофотропных функций ВНС

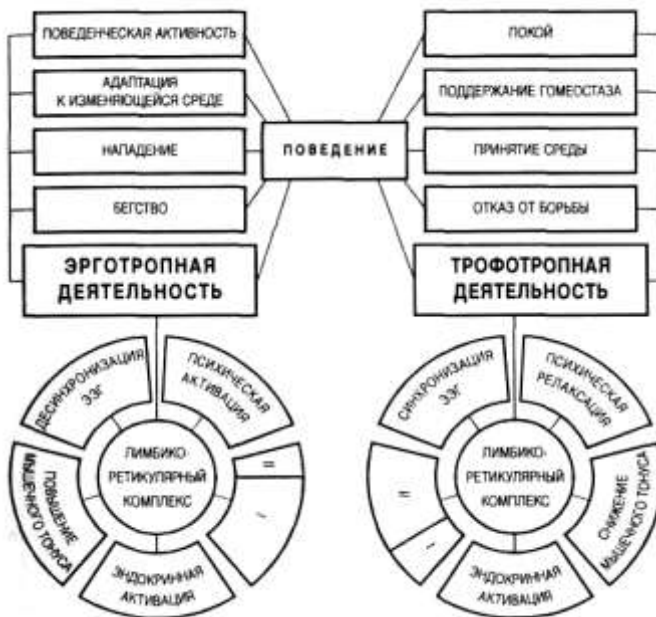


Рис.3- 2. Поведение, эрготропная и трофотропная формы:

I — симпатическая активация; *II* — парасимпатическая активация

Исходя из вышеизложенного, при исследовании ВНС важно определять не только ее функциональное состояние, но и морфологическое, включающие получение и оценку вегетативных показателей ОЦК (объем циркулирующей крови), МОК (минутный объем кровообращения), ЧД (частота дыхания), ЧСС (частота сердечных сокращений), АД (артериальное давление), состояние системы внешнего дыхания, желудочно-кишечного тракта, изменения водно-солевого обмена, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, поджелудочной железы, которые во взаимосвязи с биохимическими регуляторными механизмами изменяют распределение ОЦК и МОК по органам, изменяя биофизическую основу органов, их кровотоков, и, таким образом участвуют в регуляции вегетативного гомеостаза. Очевидно, что в регуляции вегетативного гомеостаза участвуют как минимум две системы: энергетическая – взаимосвязана с окислительно-восстановительными процессами, и трофическая (пластическая), активность которой определяют азотистые соединения. Последние, с позиции функциональных систем, работают под контролем неспецифических систем головного мозга (ЛРК), используя энергию, возникающую в результате преобразований химических соединений, количество которой определяется потребностью в кислороде с выделением CO_2 и образованием воды. В головном мозге существуют несколько регуляторных дифференцированных нейрохимических систем, которые представляют собой функциональные комплексы церебральных образований, объединенных наличием общего нейромедиатора и соответствующих рецепторов, регулирующих взаимосвязь между кровообращением и дыханием, путем изменения МОК и ЖЕЛ с результирующим показателем этих преобразований, который выражается в потреблении кислорода, выделении CO_2 , путем изменения азотосодержащих биохимических субстратов. В настоящее время выделяют десять таких систем: серотонинергическую, дофаминергическую, норадренергическую, холинергическую, ГАМК-ергическую, системы возбуждающих аминокислот, гистамина, глицина и нейропептидов и карболинов.

С целью определения основных базовых механизмов деятельности эрготропной и трофотропной систем и их синергической организации была разработана концепция преобладания одной из них, которая определяется в каждой конкретной ситуации.

Регуляция эрготропной системы, функциональное значение которой заключается в оптимизации кровообращения работающих мышц, регуляции артериального давления, регуляции минутного объема кровообращения, жизненной емкости легких, изменении кровообращения почек и желудочно-кишечного тракта с мобилизацией глико-

леновых ресурсов, достигаемых в результате окислительно-восстановительного процесса биохимических составляющих биосинтеза и превращения катехоламинов и аминокислот в зависимости от потребления кислорода и выделения CO_2 .

Трофотропная система связана с вагоинсулярным аппаратом. Ее активация сопровождается замедлением сердечного ритма, уменьшением силы систолы, удлинением временного интервала диастолы, снижением артериального давления, увеличением перистальтики кишечника.(23, 35, 56, 57, 67, 69, 82, 94, 95, 118).

3.9. Методологическая основа неинвазивного метода определения формулы крови метаболических и гемодинамических показателей гомеостаза.

Методологической основой разработанного прибора неинвазивного метода определения формулы крови и основных показателей жизнедеятельности организма, стала разработанная гипотеза (А.В.Малыхин и соавторы, 1998г.) о связях периферического состава крови с количественными биохимическими, гемодинамическими и метаболическими показателями, которые взаимосвязаны с газовым составом атмосферы (кислородом, азотом, углекислым газом, инертными газами, атмосферным давлением, давлением кислорода атмосферы) посредством температурных характеристик, меняющих активность ферментов, которые меняются в результате теплоотдачи, вытекающей из теории активных столкновений химических элементов. (Н.К.Витте, 1956г.; Бартон и Эдхолм, 1957г.; Wagge E.A., 1969г.; Woodcock, 1962г.).

Основой этой исторически первой теории газофазных одностадийных реакций служат молекулярно-кинетическая теория газов (Р.Клаузиус, 1857) и теория (закон, формула) С.Арнениуса (1989) об экспоненциальной зависимости скорости реакции от температуры, как следствие молекулярно-кинетической теории.

$$\text{Средняя кинетическая энергия частиц: } E = \frac{3}{2} k_B T = \frac{mv^2}{2}$$

Средние скорости теплового движения частиц:

$$\left. \begin{aligned}
 \text{Среднеквадратическая} - v &= \sqrt{3k_B T / m}, \\
 \text{Среднеарифметическая} - v &= \sqrt{8k_B T / \pi m}, \\
 \text{Наиболее вероятная} - v &= \sqrt{2k_B T / m}
 \end{aligned} \right\} \quad (Б-1)$$

Отношение приведенных скоростей примерно равно 1,22:1,13:1, т.е. не столь уж важно каким из этих выражений пользоваться при тех или иных формальных или полуколичественных выкладках. Отлична от приведенных по величине лишь средняя скорость движения частицы по заданному направлению, $v = \left(\frac{\kappa_B T}{2\pi m} \right)$, составляющая 0,564 от наиболее вероятной.

Поскольку в кинетике газовых реакций концентрацию частиц чаще всего выражают в см^{-3} , т.е. в числе частиц в 1см^3 , скорости их движения удобнее выражать в $\text{см} \cdot \text{с}^{-1}$. Умножая и делая подкоренные выражения (Б-1) на $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$, получают адекватные (Б-1) выражения, включающие $R = 8,314 \cdot 10^7 \text{ эрг} / \text{ моль} \cdot \text{К}$ и ММ ($\text{г} \cdot \text{моль}^{-1}$) – молекулярную массу вещества. Характерные величины v приведены в табл.3-1.

Таблица 3-1

Среднеквадратические скорости ($\text{см} \cdot \text{с}^{-1}$) при 298К

Газ	$v \times 10^4$	Газ	$v \times 10^4$	Газ	$v \times 10^4$
H ₂	12.30	H ₂ O	4.07	Ar	2.73
He	8.63	Ne	3.86	CO ₂	2.60
CH ₄	4.31	N ₂	3.26	CL ₂	2.05
NH ₃	4.18	O ₂	3.05	CHCL ₃	1.58

В качестве презентативной усредненной величины, пригодной для различных оценок, можно очевидно, принять $\bar{v} \cong 3 \cdot 10^4 \text{ см} \cdot \text{с}^{-1}$, а

для всего диапазона температур, где протекают химические реакции (300-1200К), и широкой вариации ММ, $(10^4 - 10^5) \text{ см} \cdot \text{с}^{-1}$.

3. Молекулы любого строения принято моделировать сферой с

эффективным газокинетическим сечением $\sigma = \pi d^2 / 4$. Величина d (иди подсумма d_1 и d_2) характеризует минимальное расстояние, на котором потенциал межмолекулярного взаимодействия частиц можно считать равными нулю. Экспериментально определяют d , измеряя вязкость или теплопроводность газов. Для неполярных жидкостей и молекулярных кристаллов d находят по плотности ρ и величине молекулярной массы ММ:

$$MM / \rho = V = N_A v \approx 3 \cdot 10^{23} d^3,$$

где, V – молярный объем, v – объем одной молекулы.

Газокинетический диаметр d не связан непосредственно ни с длинами химических связей, ни с числом атомов в молекулах (табл.3-2).

В качестве усредненной презентативной величины можно принять $d \cong (4 \div 5) \cdot 10^{-8} \text{ см}$. С ростом T , т.е. кинетической энергии частиц, наблюдается некоторое уменьшение d :

$$d_{298} / d_{1200} \cong (1.1 \div 1.5)$$

Таблица 3-2
*Газокинетические диаметры частиц (см*10⁸) при 298К*

Газ	ММ	d	Газ	ММ	d
NH ₃	17	4.35	CO ₂	44	4.51
N ₂	18	3.74	SO ₂	64	5.28
CO	18	3.74	CL ₂	71	5.43
CH ₃ OH	32	5.27	HL	128	5.39

Исходя из теории активных столкновений теплоотдача испарением (E) складывается из процесса испарения с верхних дыхательных путей:

$$E = V(Q_{nac} \cdot T_c - Q_b) \cdot 0,6 \quad (3.1.)$$

и поверхности кожи:

$$E = h_e (P_{ws} - \Phi_a \cdot P_{wa}) \cdot \frac{A_w}{A_D} \quad (3.2.)$$

где V — легочная вентиляция ($л/ч$); ($Q_{нас} \cdot T_c$ ($г/л$) — количество влаги в воздухе, насыщенном при температуре сердцевины тела; Q_b — количество влаги в выдыхаемом воздухе ($г/л$); h_e — коэффициент теплоотдачи испарением с влажной поверхности; P_{ws} — давление паров, насыщенных при температуре окружающего воздуха; Φ_a — перенос тепла артериальной кровью, зависящего от изменений PVT; A_w — площадь влажной поверхности; A_D — площадь поверхности по Дюбуа.

Основной теплообмен осуществляется путем истинной конвекции — переноса тепла артериальной кровью (Φ_{ai} — для i — объема ткани). Этот процесс описан уравнениями (И. И. Ермакова, 1974г.):

$$\Phi_{ai} = \rho_b \cdot C_b \cdot K_{ai} \cdot T_b \text{ для артериальной крови (3.3.)}$$

$$\Phi_{vi} = \rho_b \cdot C_b K_{vi} FLviTi \text{ венозной крови (3. 4.)}$$

где S_b — удельная плотность крови; C_b — удельная теплоемкость крови ($ккал/кг^{\circ}C$); K_{ai} , K_{vi} — коэффициенты использования тепла, переносимого артериальной или венозной кровью; $FLai(Lvi)$ — объемная скорость течения артериальной (венозной) крови ($л/ч$); T_b — температура артериальной крови ($^{\circ}C$); T_i — температура ($^{\circ}C$) i -го участка ткани.

В результате этих изменений происходят изменения PVT, определяющих скорость оксигенации крови и образования CO_2 , которые взаимосвязаны с диффузионной особенностью альвеолярно-капиллярной мембраны, связанных с азотистыми компонентами реакции. С функциональной точки зрения возникающие изменения PVT определяют изменения фазовых состояний вещества, а также активность ТПС и могут быть сведены к пяти типам:

1. вследствие ослабления притока крови в малом круге кровообращения;
2. вследствие усиления притока крови в малый круг кровообращения;
3. вследствие ослабления оттока крови из малого круга кровообращения;
4. вследствие усиления оттока крови из малого круга кровообращения;
5. вследствие нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны с нарушением баланса инфильтрации и резорбции жидкой ее части.

Изменения оксигенации крови и образование CO₂ регистрируются аксонами ганглиозных клеток *ganglion petrosus* (от каротидных телец) и отчасти *ganglion nodosum* (от аортальных телец). Вышеуказанные нейроны через хеморецепторы отдают свои аксоны на эфферентные инспираторные и экспираторные бульбарные дыхательные нейроны (инспираторные ядра Баумгартена, респираторные – ядро Бианчи). Последние отдают свои аксоны к дыхательным мышцам, которые посредством активации солитарного тракта, оканчивающегося на нейронах ганглиозных клеток, *ganglion nodosum* и *ganglion jugulare*, определяет связь с рецепторами, работающих под контролем образования ацетил-холина, адреналина, норадреналина, а также минералокортикоидов. Организованный во времени синтез и распад вышеуказанных веществ обеспечивают эффект растяжения и спадения легких (стреч-рецепторами), меняющих свою активность и кровенаполнение лёгких, время кровообращения малого круга и площадь дыхательной поверхности альвеол.

Предложенный гипотетический механизм представляет структурно-функциональную организацию дыхательного центра с участием хемо- и механорецептивных рефлексов, работающих на принципах положительной, и отрицательной обратных связей.

Последние взаимосвязаны с тремя величинами: $\Delta\Sigma$ – изменение внутренней энергии, W – работой и Q – теплотой. Внутренняя энергия системы – $\Delta\Sigma$, определяемая совокупностью теплового движения молекул, внутримолекулярной энергии и энергии межмолекулярных взаимодействий. Абсолютное значение этой величины неизвестно. Что же касается теплоты и работы, то это две формы передачи энергии от системы к внешней среде и обратно. При этом работа – такой переход одной формы энергии в другую (в т.ч. и тепловую), который сопровождается преодолением некоего сопротивления, определяемого производимой работой – электрической, химической, осмотической, возникающей в системе по отношению к внешней среде. В этом случае

$$\Delta\Sigma = Q + W.$$

Поэтому теплоту реакций можно находить по разности энтальпии продуктов и реагентов:

$$Q_p = \Delta H = \sum H_{\text{prod}} - \sum H_{\text{reag}} \quad (3.5.)$$

Гомеостатическими механизмами поддержания необходимого метаболизма и активности ферментов являются физиологические регуляторные гемодинамические механизмы кровообращения, регули-

рующие выведение из организма кислот и оснований, путём интеграции главных метаболических путей в системе внутриорганного кровообращения, изменяющих активность ТПС. Среди этих регуляторных механизмов главная роль принадлежит легким, почкам, желудочно-кишечному тракту и ЛРК.

Благодаря буферам крови органические кислоты, образующиеся в процессе обмена, или кислоты, введенные в организм извне, не изменяют реакции крови, а лишь вытесняют CO_2 из ее соединения с основаниями; избыток же CO_2 выводится легкими.

Скорость диффузии любого газа обратно пропорциональна квадратному корню из его молекулярного веса, а количество диффундирующего газа пропорционально его растворимости в жидкости. Объединение этих двух законов диффузии позволяет сделать вывод, что CO_2 диффундирует примерно в 20 раз интенсивнее O_2 :

где 0,545 и 0,023 – коэффициенты растворимости соответственно CO_2 и O_2 в воде при температуре $+38^\circ\text{C}$.

Функции переноса кислорода из легочных капилляров в ткани и переноса углекислоты в обратном направлении обеспечиваются многими регуляторными механизмами, определяющими метаболизм углеводов, белков и липидов, взаимосвязанных с активностью КФК. Движущей силой при этом является работа левого сердца, которая обеспечивается необходимым соотношением PVT, которое возможно при соответствующей температуре, обеспечивающей нормальную диффузионную способность капиллярно-тканевой мембраны. При нарушении этих механизмов возникают изменения в доставке к митохондриям субстратов биологического окисления (такими субстратами для гидрогеназ являются аминокислоты, жирные кислоты, моносахариды и другие простые вещества, а для цитохромов – кислород). Возникающие ферментные нарушения можно разделить на пять типов:

1. нарушение биологического окисления;
2. нарушение свободного использования энергии (свободного окисления);
3. нарушение окислительного фосфорилирования;
4. нарушение декарбоксилирования;
5. нарушение освобождения энергии из АТФ, приводящего к изменениям синтеза кортикостероидов и повышенному выделению теплоты с возникновением энергетического голодания клетки.

Изменения активности ферментов, возникающих при изменениях PVT и ТПС, направлено на детоксикацию повреждающего фактора, связанного с возникновением атомарного кислорода и достигается путем преобразования химических связей элементов с образованием глобулинов. Важнейшая роль их состоит в транспорте липидов и дру-

гих веществ, нерастворимых в свободном состоянии. Гамма-глобулины определяют антитела, вырабатываемые иммунной системой и противостоящие бактериальным, вирусным и другим белковым антигенам, с которыми антитела соединяются. Все иммуно-глобулины построены по единой схеме: две тяжелые и две легкие полипептидные цепи скреплены между собой S=S связями. Целью этих преобразований является обратимая фиксация токсических агентов сывороточным альбумином. Фиксация токсических субстратов и продуктов реакции связана с адаптивными конформационными изменениями молекул белка, происходящих в печени и некоторых органах (кожа, почки, желудочно-кишечный тракт) под воздействием микросомальных монооксигеназ. Микросомальные монооксигеназы – это полуферментный комплекс, содержащий цитохром P-450, НАДФ Н-цитохром, и НАД Н-специфический флавопротеид, связанные с клеточными мембранами, в частности, с фосфолипидным слоем.

Энергетический уровень соответствия метаболизма и кровообращения (соотношений эрго- и трофотропной функции ВНС) зависит от многих патогенетических факторов, прежде всего доставки кислорода в ткани и удаление CO_2 , а также азотистых газообразных соединений определяющих состояние клеточной проницаемости, адекватность соотношений РVT, ТПС, а также церебральной и центральной гемодинамики и их взаимосвязи, определяемой ходом ПОЛ и АОС, находящегося под афферентивным контролем зоны каротидного синуса, имеющего связи как с симпатическим, так и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы на уровне гипоталамуса, желудочно-кишечного тракта и почек. Сино-каротидный узел путем анализа качества возбуждающего характера – скорости доставки кислорода, образование CO_2 и азотистых компонентов (изменяя субстраты и продукты реакций, влекущих за собой изменения активности ферментов), которые находятся в частотном характере в диапазоне от 1000 до 20000 Гг (Рepcouc, E. Constantinescu, P. 1964г.). В результате этих преобразований происходит регуляция гемодинамики и газового состава. Предполагается, что необходимая частота достигается изменением амплитуды пульсации жидких сред. Эти показатели находятся во взаимосвязи со структурно-кинетическими элементами крови (эритроцитами, нейтрофилами и тромбоцитами). Последние являются носителями субстратов реакций, необходимых для построения определенных ферментов. В зависимости от температуры ход биохимических окислительных и восстановительных реакций меняется. Окисление глюкозы с образованием двуокиси углерода и воды является основной реакцией энергогенеза в поддержании жизни нейронов. Эти реакции идут последовательно через: этап гликолиза, включающего одина-

дцать ступеней; цикл лимонной кислоты (цикл Кребса – 10 ступеней); этап дегидрирования включает 6 ступеней. При недостатке глюкозы возникают катаболические реакции с превращением глютаминовой кислоты: образованием глутамина, т.е. удалением излишка аммониевых субстратов из нейронов. Аммиак экстрагирует альфакетаглютаровую кислоту из последовательности цикла Кребса, что приводит к образованию гамма-минобутировой кислоты, которая вызывает появление серной кислоты. Для хода этих реакций необходимые субстраты возникают из последовательного окисления свободных жирных кислот и углеводов – производителей молочной и пировиноградной кислоты.

Ход биохимических преобразований находится под контролем АПУД-системы. Последняя является эндокринной системой, объединяющей клетки, имеющиеся практически во всех органах и синтезирующая биогенные амины и многочисленные пептидные гормоны (Н.Т. Райхлин, 1997г.). Клетки АПУД-системы – это гормонально – активные нейроэндокринные клетки, обладающие универсальным свойством поглощать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины необходимые для построения и функционирования регуляторных пептидов.

Многие типы апудацитов находятся в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе и образуют гастроэнтеропанкреотическую эндокринную систему, которая является частью АПУД-системы.

Секреция гормонов зависит от локализации апудацитов: поджелудочная железа – инсулин, глюкагон, соматостатин, серотанин; желудок – гастрин, серотанин, АКТГ; полая кишка – гастрин, серотанин, нейрокинин А; толстая кишка – глюкагон, серотанин, полипептид П; легкие – бомбезин, кальцитониносвязывающий полипептид, бомбезин, АКТГ; щитовидная железа – тирозин, допамин, гидролаза; гипофиз – пролактин, гормон роста, АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ; кора надпочечников – минералы и глюкокортикоиды.

Вся эта функциональная система объединена кровообращением вегетативной нервной системы (симпатической, парасимпатической, гипоталамической и лимбической системы), которые через кардиопульмональную систему осуществляют регуляцию активности ТПС и распределение минутного объема кровообращения по внутренним органам, каждый из которых имеет своё базальное сопротивление. Распределение минутного объема кровообращения сопровождается изменениями РVT и образованием воды, которая является растворителем как органических, так и неорганических веществ и представляет собой основу внутренней среды организма. Образовавшаяся вода делится на две фракции: способная к обмену и фракция, связанная в коллоидных системах с молекулами органических веществ. На каждый

грамм откладывающихся в тканях гликогена и белка задерживается соответственно 1,5 и 3 мл воды. Количество воды связано с активностью ферментов, о степени выраженности которых можно косвенно судить по температурным показателям сонных артерий, их отношений к температуре абдоминальной области, отражающих биоритмологические аспекты взаимодействия метаболизма внутренних органов, определяемого по асимметрии температурных показателей изучаемых точек и временного параметра их стабилизации.(рис.3 - 3).

В зависимости от изменений кровотока в магистральных сосудах производили изучение динамики стабилизации температур в активных точках (в зонах каротидных синусов, подмышечных впадин, абдоминальной области), а также их отношение друг к другу, сопоставление величин левой и правой половины, их отношение к абдоминальной температуре. Существенным моментом при этом является время стабилизации температурных показателей с определением стороны асимметрии. Было обследовано 1255 человек, из них мужчин – 874; женщин – 381.

Исследуемые на основании анализа средних температурных показателей, изучаемых точек были разделены на три большие группы : первая группа –средний суммарные значения всех пяти точек находились в интервале 155⁰С -168⁰С (30%) ; вторая группа – 168⁰С -179⁰С (45%); третья группа – ниже 155⁰С (25%). По ассиметрии показателей значения температур преобладали: слева – 50%, справа -30%, без четкой разницы сторон – 20%. По суммационному показателю значений сонных артерий – температурный показатель сонных артерий выше чем показатель подмышечных артерий- 7%. Температурный показатель сонных артерий ниже значений температурных показателей подмышечных артерий – 70%. Температурный показатель сонных артерий ниже показателя абдоминальной области -25%.

Исследуемые на основании температурных показателей были разделены на 9 групп. Среднее значение суммарного показателя температур в выделенных группах этих точек представлены в виде таблицы 3-3.

Таблица 3-3
Среднее значение суммы температур

I группа	II группа	III группа
$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 155 ⁰ С муж.-122	$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 175 ⁰ С муж. - 210	$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 140 ⁰ С муж. - 69
$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 155 ⁰ С жен.- 68	$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 175 ⁰ С жен.- 77	$\Sigma T_{лев.} > \Sigma T_{прав}$ 140 ⁰ С жен.-45

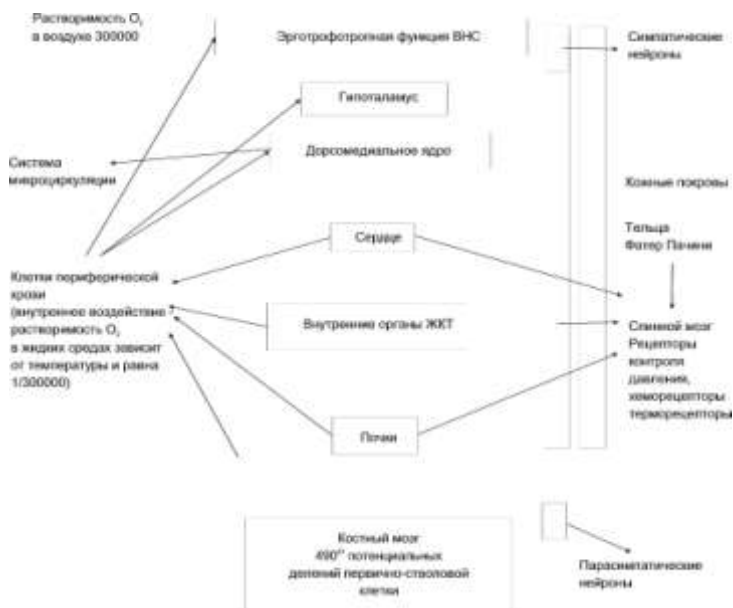
$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 155^{\circ}\text{C}$ муж. - 166	$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 175^{\circ}\text{C}$ муж. - 239	$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 140^{\circ}\text{C}$ муж. - 68
$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 155^{\circ}\text{C}$ жен. - 55	$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 175^{\circ}\text{C}$ жен. - 86	$\Sigma T_{\text{лев.}} < \Sigma T_{\text{прав.}} 140^{\circ}\text{C}$ жен. - 50

I группа, где $\Sigma T_{\text{лев}}$ преобладала над $\Sigma T_{\text{прав}}$, и находилась в интервале 155 - 168°C

II группа, где $\Sigma T_{\text{лев}}$ преобладала над $\Sigma T_{\text{прав}}$, и находилась в интервале 168-179°C

III группа, где $\Sigma T_{\text{лев}}$ преобладала над $\Sigma T_{\text{прав}}$, и находилась в интервале ниже 155°C

В зависимости от средних значений изучаемых температурных показателей и средних значений газового состава атмосферы, атмосферного давления, а также периферического состава крови происходят реакции, охватывающие метаболизм углеводов, метаболизм липидов с включением азотистых небелковых компонентов (мочевина, полипептиды, креатин и креатинин с образованием воды и CO_2 , которые происходят на уровне клеток внутренних органов, крови (см рис.2)



Изучение особенностей приспособительных конформационных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды показывает, что одним из наиболее важных свойств этих реакций является лабильность, гибкость процесса изменения клеточного состава крови и взаимосвязанных с этим ходом биохимических реакций, обусловленных изменениями значений РVТ и ТПС, приводящих к изменениям образования и перераспределения воды по секторам (см таблицу 3-4)

Средние показатели водного обмена представлены в табл. 3-4

Средние значения распределения воды в организме человека в % от массы тела и в абсолютных величинах (по Bland,1959; по Малыхину А.В.,2003г)

Таблица 3-4

	Женщина		Мужчина		Ребёнок	
	%	л	%	л	%	л
Общая вода	44-60	38,5	50-70	42	70-85	3,36
Внутриклеточная вода	30-45	28,5	35-70	31,6	45-50	2,09
Внеклеточная вода	14-22	9,8	15-22	10,5	25-35	1,26
Межклеточная жидкость	10-15	7	10-18	7,4	20-28	0,72
Плазма	4,5-5	2,8	3,5-4,5	3,2	5-6	0,24

Способность организма менять интенсивность их расходования и новообразования в зависимости от частоты и силы действия различных факторов окружающей и внутренней среды с последующим синтезом и распадом веществ, возникающих в ходе конформационных преобразований белка. При разнообразных изменениях частоты и силы действия раздражителя интенсивность новообразования СКЭ непрерывно меняется, устанавливаясь в каждый данный момент на уровне, предотвращающем возникновение несовместимого с жизнью клеточного дефицита. В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, заключающейся в распаде и синтезе веществ, адекватных частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды (физических, химических, психических). В таких случаях намечается тесный контакт между проблемой адаптации и проблемой биологических ритмов, причем последняя проблема, будучи во многом отвлеченно биологической, в данном конкретном случае приобретает значение практически важной в медицинском отношении. По сути дела в центре внимания оказываются не биологические ритмы организма, взятые обособленно, а их соотношениями с ритмами воздействия окружающей среды, реализованными организмом в виде новых структурно-кинетических образований. Если ритм

действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, последний оказывается адаптированным к данному фактору, он его «не чувствует», поскольку к каждому очередному вредному воздействию успевает восстановить свою структуру, поврежденную после предшествующей атаки. Если оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур, последний перестраивается: учащается настолько, чтобы прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на тот или иной орган. Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями числа активно функционирующих СКЭ (интенсивно обновляющихся) структур, но изменениями, происходящими в строгом временном соответствии между частотой и силой воздействия раздражителя с последующим изменением хода биохимических реакций, сопровождающихся изменениями временных параметров обмена информацией между внешней средой и организмом, между внутренними органами организма, которые происходят на уровне микроциркуляторного русла кровотока с изменениями времени стабилизации температурных показателей. Существенным моментом при этом являются изменения биофизической основы внутренних органов.

Подчеркивая высокую лабильность ритма обновления внутриклеточных структур, его способность быстро перестраиваться соответственно меняющимся частоте и силе внешних воздействий, следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже «несжимаемые» сроки развертывания этой перестройки и, в частности, гиперплазии ультраструктур и расширения материальной базы клетки, раньше которых они произойти не могут. Прежде всего это касается образования воды и ее выделение. Вся вода организма обновляется примерно за четыре недели. При обмене воды гомеостатические механизмы обеспечивают как сохранение постоянства общего объема жидкости, так и соотношение в распределении жидкости между пространствами с активным участием многоферментной и многоуровневой регуляции тромбин-плазминовой системы, воздействующей на лиз-аргиновые связи пептидов с образованием протеолитических продуктов распада фибрина (ПРФ).

Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации, в течение которого могут возникнуть серьезные, а может быть, и необратимые повреж-

дения органов и тканей, обусловленных биохимическими и биологическими свойствами ПРФ.

В плане проблемы структурных основ компенсаторно-приспособительных реакций изложенное еще раз свидетельствует о том, что какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу: ПРФ, адгезинность тромбоцитов, хемотаксис лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови.

Разработанное программное обеспечение (155 - 157), позволяет производить перерасчет цифровых показателей температур в математические символы биохимических показателей, основанное на двух составных частях кинетики: формальной, дающей математические зависимости скорости реакций от концентрации субстратов, а также молекулярный, рассматривающей возможные механизмы реакций на основе активных столкновений. Для каждой такой реакции составляется кинетическое уравнение двух типов.

Дифференциальные уравнения: дает зависимость скоростей реакций от молекулярной массы реагентов (150, 151, 153, 155, 157, 165, 167, 182, 191, 201, 222, 247, 262).

$$V=f(c_1, \dots, c_n) \quad (3.6.)$$

Интегральные уравнения получаются путем решения дифференциальных уравнений и дают зависимость концентрации реагентов или продуктов реакции в зависимости от времени.

$$C_i=\varphi(t) \quad (3.7.)$$

Обобщенным дифференцированным уравнением скорости для простых реакций

$$v=k(C_A)^{y_a}(C_B)^{y_b} \quad (3.8.)$$

Суть этого уравнения состоит в том, что скорость реакции пропорциональна произведению концентрации всех реагентов. При этом каждая концентрация берется в соответствующей степени и обозначает порядок реакции по данному реагенту (или способности молекул взаимодействовать одновременно в реакциях). Скорость реакции зависит от величины K , называемой константой скорости. Последняя зависит от температуры периодом полупревращения $T_{1/2}$. Это такое вре-

мя, за которое концентрация какого-либо из реагентов снижается до уровня между начальным и конечным значениями.

$$c(T_{1/2}) = \frac{1}{2}(c^0 + c^\infty) \quad (3.9.)$$

Последовательное решение этих задач позволяет определять механизмы биохимических показателей (табл. 3-4). Для этого используются корреляционные отношения между температурными показателями и газокинетическими диаметрами частиц (табл 3-2) стандартными энтальпиями связей, выраженные кДжмоль с⁻¹. Соответствующие стандартные энтальпии равны С=О – 743 кДжмоль с⁻¹; СН – 412 кДжмоль с⁻¹; С-О – 310 кДжмоль с⁻¹; С-С – 348 кДжмоль с⁻¹; Н-О – 463 кДжмоль с⁻¹. Энергетическое обеспечение любых функций живых систем осуществляется за счет высвобождения потенциальной энергии химических связей, входящих в состав любой клетки живого организма. Нейрон головного мозга, мышечное волокно, кардиальный саркомер, клетка печени, клетка крови обладают специфическими биохимическими особенностями, обусловленными процессами биологического окисления. При этом освобождение скрытой энергии химических связей происходит путем донорноакцепторного взаимодействия, при котором донорами электронов являются многие вещества, в то время, как в роли акцептора выступает только кислород. Согласно закону Генри количество газа, растворенного в жидкости при определенной температуре прямопропорционально парциальному давлению газа в газовой фазе и коэффициенту его растворимости (а). Общепринятым медициной понятием считается объем газа в сантиметрах кубических, который при нормальной температуре растворяется в 100 см³ растворителя (плазма, кровь, вода). Для кислорода, азота и углекислого газа коэффициенты растворимости (а) при температуре 40°С составляют 2,3; 1,2; 53 см³/100мм. Скорости реакций взаимосвязаны с температурой и концентрацией, причем молярной. Последняя величина взаимосвязана с относительной молекулярной массой вещества.

Скорости, определенные по разным участкам реакции, совпадают только после деления на стехиометрические коэффициенты.

$$\frac{v(A)}{a} = \frac{v(B)}{b} = \frac{v(P)}{c} = v \text{ пц.} \quad (3.10)$$

Таблица 3-5

Корреляция между энергетическими и температурными показателями (показателей пяти точек $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ - отношение показателей подмышечных областей к T_{abd} , $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ – отношение абдоминальной температуры к суммарной минус показатель суммы каротидных температур)

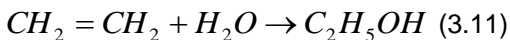
Коррелирующий показатель	$H(x)$	$H(y)$	$H(xy)$	$T(xy)$
$X_1=y$ $X_2=x$	1,890	2,887	4,440	0,337
$X_1=y$ $X_3=x$	2,804	2,695	5,087	0,412
$X_1=y$ $X_4=x$	2,802	2,710	5,001	0,511
$X_1=y$ $X_5=x$	2,488	2,687	3,339	1,836
$X_1=y$ $X_6=x$	2,446	2,875	4,877	0,444
$X_1=y$ $X_7=x$	2,535	2,724	4,752	0,507
$X_1=y$ $X_8=x$	2,905	2,687	5,094	0,498
$X_3=y$ $X_2=x$	1,916	2,583	4,124	0,375
$X_4=y$ $X_2=x$	1,868	2,861	4,320	0,409
$X_5=y$ $X_2=x$	1,880	2,830	4,414	0,296
$X_2=y$ $X_6=x$	2,494	1,857	4,112	0,239
$X_2=y$ $X_7=x$	2,448	1,846	3,999	0,297
$X_2=y$ $X_6=x$	3,856	1,790	4,387	0,259
$X_4=y$ $X_3=x$	2,820	2,741	5,225	0,336
$X_3=y$ $X_5=x$	2,576	2,776	4,964	0,388
$X_3=y$ $X_6=x$	2,493	2,803	4,878	0,418
$X_3=y$ $X_7=x$	2,415	2,803	4,778	0,440
$X_3=y$ $X_8=x$	2,953	2,813	5,290	0,476
$X_4=y$ $X_5=x$	2,759	2,802	5,258	0,303
$X_4=y$ $X_6=x$	2,866	2,752	5,215	0,403
$X_4=y$ $X_7=x$	2,557	2,821	4,928	0,459

Коррелирующий показатель	H(x)	H(y)	H(xy)	T(xy)
X ₄ =y				
X ₆ =x	2,848	2,755	5,275	0,328
X ₅ =y				
X ₆ =x	2,502	2,576	4,768	0,310
X ₅ =y				
X ₇ =x	2,345	2,549	4,462	0,432
X ₅ =y				
X ₆ =x	2,936	2,576	5,051	0,461
X ₇ =y				
X ₆ =x	2,489	2,365	4,546	0,308
X ₆ =y				
X ₈ =x	2,914	2,512	4,806	0,620
X ₈ =y				
X ₇ =x	2,526	2,922	4,622	0,826

Нейрохимические системы регуляции образования периферического состава крови и активности ферментов непрерывно преобразуются за счет преобразования связей с поглощением и выделением тепла. Энергия связей S=S – 431 кДжмоль с⁻¹; S-S – 264 кДжмоль с⁻¹; O=O – 498 кДжмоль с⁻¹; O-O – 142 кДжмоль с⁻¹ ($\Sigma p=1336$ кДжмоль с⁻¹). Азот образует двухатомные молекулы

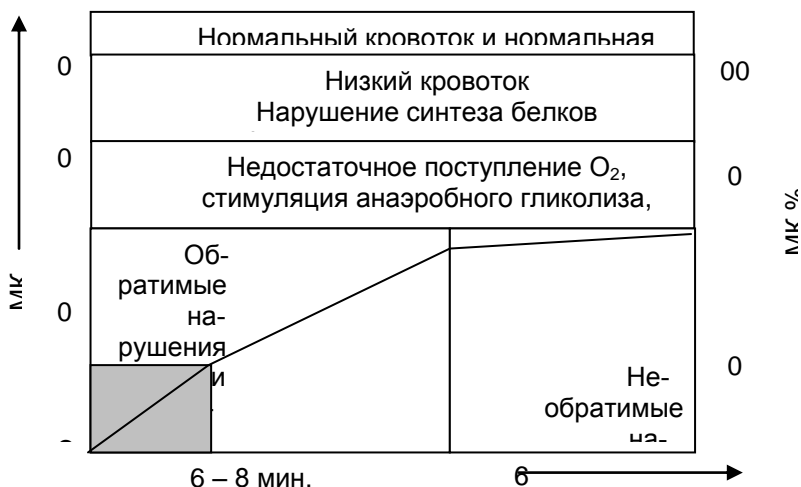
$N \equiv N \Delta^0 = 940$ кДжмоль с⁻¹. Аммиак образуется в результате взаимодействия азота с водородом: $N_2(g) + 3H_2 \leftrightarrow -\Delta H^0 = -92$ кДжмоль с⁻¹. Аммиак, вступая в реакцию с соляной кислотой образует хлористый аммоний (NH₄CL) – $\Delta H^0 = -177$ кДжмоль с⁻¹. Конформационные преобразования связей создают условия для конъюгации реакционно-способных групп OH, COOH, NH₂, SH. Для этих преобразований используются следующие виды реакций конъюгации: глюкоронидно-сульфгидразную, глутатионовую, аминокислотную. Все эти реакции относятся к реакциям биосинтеза и протекают с потреблением энергии.

При этом изменения стандартной энтальпии химической реакции рассчитывается из стандартных энтальпий образования субстратов и реагентов. При этом энтальпия реакции зависит только от различия стандартных энтальпий реагентов и продуктов и не зависит от пути протекания реакции (Гесс,1840). Для биологических субъектов реакция гидратации этилена до этанола имеет вид:



Стандартная энтальпия реакции равна –44 кДжмоль с⁻¹.

Реакция образования воды из гидроксония и гидроксидов (реакции нейтрализации) равна -56,7 кДжмоль с⁻¹.



Энтальпия преобразования связей может быть достаточной или недостаточной для разрыва связей CO, NO или NH в эритроците. Достаточность энергетического уровня обеспечения этой реакции связана с нормальной функцией печени, селезенки, метаболическими реакциями в сердце и легких (что достигается соответствием гемодинамики, включающей системный метаболизм организма). Последний определяется значением среднеквадратичной скоростью транспорта кислорода, pH-среды и показателями энергии энтальпии разрыва связей и суммарной энергией энтропии связей, осуществляемых неспецифическими механизмами лимбико-ретикулярного комплекса (рис. 3-4).

Временной интервал

Рис. 3-4. Взаимосвязь мозгового кровотока на 100 гр. ткани с метаболическими и энергетическими процессами в организме

Суммационный показатель энтальпий преобразований связей $C=O - 743 \text{ кДжмоль с}^{-1}$; $CH - 412 \text{ кДжмоль с}^{-1}$; $C-O - 310 \text{ кДжмоль с}^{-1}$; $C-C - 348 \text{ кДжмоль с}^{-1}$; $H-O - 463 \text{ кДжмоль с}^{-1}$ равен $2270 \text{ кДжмоль с}^{-1}$. Этот показатель, взятый по отношению стандартной энталпии реакции этилена до этанола и образования воды составляет $22,7 \text{ кДжмоль с}^{-1}$.

Показатель энтальпий преобразования связей включает целый комплекс нервных и гуморальных преобразований через систему управления, определяющую поведение (концентрацию, растворимость газообразных веществ). В этом контроле особое участие принимают рефлексии синокаротидной зоны, которые взаимосвязаны с временны-

ми характеристиками показателей кардиоцикла. При этом временные показатели кардиоцикла взаимосвязаны с изменением проводимости предсердно-желудочковой системы, обеспечивающей соотношение систем дыхания и кровообращения, определяющих интегративность главных метаболических путей.

Метаболизм – ход химических реакций, определяющих активность ферментативных систем в зависимости от состава периферической крови и температурных показателей, взаимосвязанных с мозговым кровотоком (см. рис.3-4), а также системной гемодинамикой.

Мозговой кровоток определяется совокупностью биохимических процессов, обеспечивающих гемодинамику и кровообращение в системе деятельности внутренних органов и структурно-функциональными особенностями кровообращения на уровне ЛРК и ГНС, осуществляемой ТПС.

Таблица 3-6.

Распределение исследуемых больных по гемодинамическим показателям в зависимости от температуры и энергетического обеспечения реакций (энтропии и энталпии энергий).

Пол	Гемодинамические показатели					
	УО	МОК	ОПСС	СИ	МФОК, %	МСБК
1 группа	94+/-2	4,24+/-0,3	1787+/-25	2,58+/-0,27	15,3+/-0,4	1,09+/-0,06
2 группа	93+/-2	9,01+/-0,3	1279+/-27	5,2+/-0,23	11,5+/-0,4	1,51+/-0,05
Контроль	76+/-5	5,07+/-0,25	1560+/-30	3,17+/-0,3	15,7+/-0,4	1,71+/-0,05

УО- ударный объем (мл); МОК – минутный объем кровообращения (л/мин); ОПСС – общее периферическое сопротивление (дин*сек*см⁻⁵); СИ – сердечный индекс (л/мин*м.кв); МФОК – мозговая фракция минутного наполнения кровообращения; МСБК - максимальная скорость быстрого кровенаполнения (Ом/сек/10).

Эти гемодинамические показатели связаны с массопереносом крови и энергетическими показателями энталпий газокинетических диаметров частиц (см. формулу 3.12. и табл. 3-2), единицей количества вещества, содержащего столько же структурных элементов, сколько содержится атомов в нуклиде углерода ¹²C массой 0,012 кг, моль, т. е. моль – это количество вещества в граммах, число которых равно молекулярной массе этого вещества. Для выражения активности ферментов использовалась единица моль/сек-л.

Количество молей соответствует массе вещества в граммах, деленному на относительную молекулярную массу вещества.

$$1 \text{ моль} = 10^3 \text{ ммоль} = 10^6 \text{ мкмоль} = 10^9 \text{ нмоль} = 10^{12} \text{ пмоль}$$

Содержание большинства веществ в крови выражается в миллимолях на литр (ммоль/л).

Для пересчета биохимических показателей в единицы СИ используется следующая формула:

$$m\text{моль} / л = \frac{\sum \text{энтальпий реакций}}{\sum \text{энтальпий воды и этанола}} \cdot \frac{CN - CO_2}{CO_2} \cdot \frac{C CO_2}{C_{и.г.}}$$

, (3.12)

где,

Σ энтальпий C=O	– 743 кДжмоль с ⁻¹ ;
СН	– 412 кДжмоль с ⁻¹ ;
С-О	– 310 кДжмоль с ⁻¹ ;
С-С	– 348 кДжмоль с ⁻¹ ;
Н-О	– 463 кДжмоль с ⁻¹ ;
Σ энтальпий воды и этанола	– 44 кДжмоль с ⁻¹
CN	– концентрация азота атмосферы,
CO ₂	– концентрация кислорода атмосферы,
CCO ₂	– концентрация углекислого газа,
Си.г.	– концентрация инертных газов атмосферы.

В таблице 3-7 приведены коэффициенты пересчета единиц, подлежащих определению, с помощью программного обеспечения в систему СИ. Коэффициенты перерасчета единиц определялись с учетом коэффициента растворимости кислорода и углекислого газа, азота и азотсодержащих веществ в жидких средах (зависящих от плотности мочи). Расчеты проводились с учетом линейных размеров мышечного капилляра, мышечного кардиального саркомера, диаметра эритроцита, относительной молекулярной массы веществ МР по единой формуле определения плотности мочи:

$$P_m = \left(\frac{0,012}{0,042} \leftrightarrow \frac{0,131 \cdot 0,0227 \cdot 100}{d_{эп.}} \right) / \frac{CN - CO_2}{CO_2} \cdot \frac{C CO_2}{C_{и.г.}}$$

(3.13.)

где 0,012 – содержание структурных элементов в нуклиде углерода С массой 0,012 кг

0,042 – разница между длиной мышечного и кардиального капилляра,

0,131 – постоянная Крота кислорода,

0,027 – переменный коэффициент растворимости кислорода, зависящий от исходной температуры,

$d_{\text{эp.}}$ – средний диаметр эритроцита,
 CN – концентрация азота атмосферы,
 CO_2 – концентрация кислорода атмосферы,
 CCO_2 – концентрация углекислого газа атмосферы,
 $C_{\text{и.г.}}$ – концентрация инертного газа в атмосфере.

3.10. Средние количественные и биохимические показатели клеточного состава крови и жидкостей организма.

На основании корреляции между температурными показателями (показателей пяти точек $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ - отношение показателей подмышечных областей к $Tab\delta$, $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ – отношение абдоминальной температуры к суммарной минус показатель суммы каротидных температур) и энергетических величин преобразования связей $C=O$ – 743 кДжмоль c^{-1} ; CN – 412 кДжмоль c^{-1} ; $C-O$ – 310 кДжмоль c^{-1} ; $C-C$ – 348 кДжмоль c^{-1} ; $H-O$ – 463 кДжмоль c^{-1} равен 2270 кДжмоль c^{-1} и энергии связей $S=S$ – 431 кДжмоль c^{-1} ; $S-S$ – 264 кДжмоль c^{-1} ; $O=O$ – 498 кДжмоль c^{-1} ; $O-O$ – 142 кДжмоль c^{-1} ($\Sigma p=1336$ кДжмоль c^{-1}). Азот образует двухатомные молекулы $N\equiv N \Delta^0 = 940$ кДжмоль c^{-1} . Аммиак образуется в результате взаимодействия азота с водородом: $N_2(g) + 3H_2 \leftrightarrow = -\Delta H^0 = -92$ кДжмоль c^{-1} . Аммиак, вступая в реакцию с соляной кислотой образует хлористый аммоний (NH_4CL) – $\Delta H^0 = -177$ кДжмоль c^{-1} получены коэффициенты пересчета биохимических единиц, подлежащих определению, с помощью программного обеспечения в систему СИ.

Таблица 3-7
Коэффициенты пересчета единиц, подлежащих определению, с помощью программного обеспечения в систему СИ

Вещество	Мг	Обозначение единиц в системе СИ	Коэффициент пересчета ($Q_{\text{пер}}$)
Адреналин	183,21	нмоль/л	5,4580
Аланинаминотрансфераза	-	ммоль/(ч·л)	1,0000
	-	нмоль/(с·л)	278,00
Аспаратаминотрансфераза	-	ммоль/(ч·л)	1,0000
	-	нмоль/(с·л)	278,00
Альбумин	-	г/л	10,000
	69000	мкмоль/л	144,93

а-Амилаза	-	г/(ч-л)	1,000
	-	мкг/(с-л)	278,00
Ацетилхолин	146	нмоль/л	68,493
Белок общий	-	г/л	10,000
Билирубин	584,65	мкмоль/л	17,104
Гистамин	111,2	нмоль/л	89,930
Глюкоза	180,16	ммоль/л	0,0555
Железо, Fe	55,847	нмоль/л	179,10
Йод белковосвязанный, I	126,91	нмоль/л	78,795
Калий	39,102	ммоль/л	0,2560
	-	ммоль/л	1,0000
Кальций	40,08	ммоль/л	0,2500
	-	ммоль/л	0,5000
Кислотно-основное состояние			
Гидрокарбонат стандартный	61,02	ммоль/л	1,0000
Избыток или дефицит оснований	-	ммоль/л	1,000
Порциальное давление углекислого газа (P _{CO2})	-	кПа	0,1330
Порциальное давление кислорода (P _{O2})	-	кПа	0,1330
Кортизол	362,47	нмоль/л	27,590
Креатин	113,12	ммоль/л	0,0880
Креатинкиназа	-	мкмоль/(с-л)	16,667
Липопротеиды	-	мг/л	10,000
Лактатдегидрогеназа	-	ммоль/(ч-л)	1,000
	-	нмоль/(с-л)	278,00
Магний	24,312	ммоль/л	0,4110
	-	ммоль/л	0,5000
Мочевая кислота	168,11	ммоль/л	0,0590
Мочевина	60,06	ммоль/л	0,1665
Натрий	22,989	ммоль/л	0,4350
	-	ммоль/л	1,0000
Норадреналин	169,18	нмоль/л	5,9100
17-Оксикортикостероиды, кортизол	362,47	мкмоль/л	0,0275
	-	мкг/л	10,000
11-Оксикортикостероиды	-	мкг/л	10,000
Сорбитолдегидрогеназа	-	ммоль/(ч-л)	1,0000
	-	нмоль/(с-л)	278,00
Тироксин	776,93	нмоль/л	12,871
Триглицериды	875 (средн.)	ммоль/л	0,0110
Трипсин	-	ммоль/(ч-л)	1,0000
Фибриноген	-	мг/л	10,000
Фосфатаза кислая	-	мкмоль/(с-л)	16,667
Фосфатаза щелочная	-	ммоль/(ч-л)	1,0000
	-	мкмоль/(с-л)	16,667
Фосфолипиды	774 (средн.)	ммоль/л	1,2920
Фосфор неорганический, P	30,9738	ммоль/л	0,3230
Хлор	35,453	ммоль/л	0,2830
	-	ммоль/л	1,0000
Холестерин	386,64	ммоль/л	0,0260
Холинэстераза	-	ммоль/(чл)	1,0000

		нмоль/(с-л)	278,00
Моча			
Адреналин	183,21	Нмоль	5,4580
Альдостерон	360,45	Нмоль	2,7740
а-Амилаза	-	г/(ч-л)	1,0000
		мкг/(с-л)	278,00
Белок	-	мг/л	10,000
Белок Бенс-Джонса		г/л	1,000
Билирубин		0... 1	-
Ванилилминдальная кислота	198,77	Мкмоль	5,0310
Глюкоза	180,16	Моль	5,5510
ДОФА	197,199	Нмоль	5,0700
Дофамин	152,3814	Нмоль	6,5600
Калий	39,102	Моль	25,570
	-	Моль	1,0000
Кальций	40,08	Моль	0,0250
	-	Моль	0,5000
Кетонные тела, ацетон	58,08	Мкмоль	17,217
17-Кетостероиды общие	288,4	Мкмоль	3,4670
Креатинин	113,12	Моль	0,0088
Креатинина клиренс	-	мл/мин	1,0000
Магний	24,312	Моль	0,0410
	-	Моль	0,5000
Мочевая кислота	168,11	Моль	0,0059
Мочевина	60,06	Моль	16,650
Натрий	22,989	Моль	43,500
	-	Моль	1,0000
Норадреналин	169,18	Нмоль	5,9100
5-Оксииндолилуксусная кислота	191,19	Мкмоль	5,2300
17-Оксикортикостероиды, кортизол	362,47	Мкмоль	2,7580
Плотность		кг/л	1,0000
Порфобилиноген	326,23	Мкмоль	4,4200
Прегнандиол	320,5	Мкмоль	3,1200
Прегнантриол	336,5	Мкмоль	2,9720
Тестостерон	288,43	Нмоль	3,4670
Уробилиноген	590,73	Мкмоль	1,6930
Уропорфирин	830,77	Нмоль	1,2040
Фосфор неорганический	30,9738	Моль	0,0323
Хлор	35,453	Моль	1,0000
	35,453	Моль	28,210
Эстрадиол	272,39	Нмоль	3,6710
Эстриол	288,39	Нмоль	3,4675
Эстрон	270,37	Нмоль	3,6990
Спинномозговая жидкость			
Глюкоза	180,16	ммоль/л	0,0555
Белок	-	мг/л	10,000
Хлор	35,453	ммоль/л	1,0000

Примечание. Мг — относительная молекулярная масса; $K_{\text{пер}}$ — коэффициент пересчета единиц, подлежащих к определению. Коэф-

фициенты выбраны с таким расчетом, чтобы числовое значение, по возможности, находилось в пределах 0,1... 1000.

В системе регуляции многоуровневого процесса биохимических превращений, таких как стехеометрическая и алластерическая регуляция, химическая модификация, регуляция транскрипции, компартиментализация, принимают активное участие клетки крови.

Гемоглобин — основной дыхательный белок крови, относящийся к хромопротеидам. Концентрация его зависит от соотношения связей C=O – 743 кДжмоль с⁻¹; C-N – 412 кДжмоль с⁻¹; C-O – 310 кДжмоль с⁻¹; C-C – 348 кДжмоль с⁻¹; H-O – 463 кДжмоль с⁻¹ равен 2270 кДжмоль с⁻¹ к S=S – 431 кДжмоль с⁻¹; S-S – 264 кДжмоль с⁻¹ и значения $H(y)$.

Гемоглобин находится в эритроцитах в виде нескольких производных. Присоединение кислорода (к железу гема) приводит к образованию оксиге-моглобина (HbO₂). Отдав кислород тканям, оксигемоглобин превращается в восстановленную форму (HbO₂ ↔ HHb). Удаление диоксида углерода (углекислого газа) из тканей происходит путем его присоединения к свободным аминным группам глобина и при этом образуется карбаминогемоглобин (карбгемоглобин). Оксид углерода (CO) при соединении с железом гема образует стойкое соединение карбоксигемоглобин. Оксид углерода является продуктом обмена и образуется эндогенно при распаде гема (в норме — при старении эритроцитов). Содержание карбоксигемоглобина, в первую очередь, является показателем гемолиза эритроцитов.

Он состоит из белковой (глобин) и небелковой (гем) части, является белком четвертичной структуры и состоит из четырех субъединиц, каждая из которых включает в себя полипептидную цепь, соединенную с гемом, полипептидные цепи попарно одинаковы. Так, гемоглобин взрослого типа (Hb A) имеет 2 α - и 2 β -полипептидные цепи. Фетальный гемоглобин, преобладающий в крови новорожденного (Hb F), имеет в своем составе 2 α - и 2 γ -полипептидные цепи. У взрослого человека в крови 95-98% приходится на долю гемоглобина A, 1-1,5% составляет Hb F, 2-2,5% — на гемоглобин A₂ ($\alpha_2\delta_2$). Возрастные изменения качественного состава гемоглобина приведены в табл. 3-7.

Повышение содержания фетального гемоглобина наблюдается при:

- злокачественных заболеваниях крови (лейкемии);
- заболеваниях, сопровождающихся гипоксемией и гипоксией тканей (анемии, пневмонии);
- наследственных заболеваниях (гемоглобинопатии);
- попадании крови плода в кровь матери (повышенное содержание Hb F у матери) и попадании крови одного плода в кровь другого плода при многоплодной бере-

менности (повышенное содержание Hb F у одного из близнецов по сравнению с другим).

Таблица 3-8

Возрастные изменения содержания гемоглобина взрослого и фетального типа (в процентах от общего гемоглобина)

Возраст	Фетальный гемоглобин	Гемоглобин взрослого типа
Новорожденные	75,0	25,0
1 – 7 дней	71,0	29,0
8 – 21 день	65,4	34,6
22 – 30 дней	60,0	40,0
1 – 2 мес.	56,1	43,4
2 – 3 мес.	38,3	60,9
3 – 5 мес.	22,5	75,3
6 – 9 мес.	9,1	88,2
9 – 12 мес.	4,3	92,8
1 – 3 года	1,6	94,9
3 – 7 лет	0,8	94,9
7 – 14 лет	0,7	94,9
Взрослые	До 1,5	94,9

Содержание различных форм гемоглобина приведено в табл. 3-8.

Повышение содержания карбоксигемоглобина наблюдается при:

- гемолитических анемиях;
- повышенном содержании оксида углерода в атмосферном воздухе;
- у курильщиков.

Железо гема находится в двухвалентной форме. При окислении его ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$) образуется метгемоглобин. Окислителями железа гема могут быть различные продукты метаболизма—активные формы кислорода (АФК), ферменты, альдегиды и др. В норме за сутки образуется 2,5% метгемоглобина, а обнаруживается в крови 1,5%. Метгемоглобинредуктазная система восстанавливает метгемоглобин, переводя его в восстановленную форму, возвращая тем самым способность транспортировать кислород. К экзогенным метгемоглобинообразователям относятся нитриты, нитраты, присутствующие в избыточном количестве в воде, в пище, ряд лекарственных препаратов. Содержание метгемоглобина у здоровых людей приведено в табл. 3-9.

Таблица 3-9.

Возрастные изменения содержания карбоксигемоглобина и метгемоглобина (в процентах от общего гемоглобина)

Возраст	Карбоксигемоглобин	Метгемоглобин
Новорожденные	1,50	6,22

1 – 7 дней	1,65	2,93
8 – 21 день	1,60	2,86
1 – 3 мес.	1,50	2,21
3 – 6 мес.	1,38	1,47
1 – 3 года	1,27	1,13
3 – 7 лет	1,21	1,10
7 – 14 лет	1,17	1,08
Взрослые	1,00	1,00

Возрастные изменения содержания карбоксигемоглобина и метгемоглобина (в процентах от общего гемоглобина) зависят от

$$\text{ммоль / л} = \frac{\sum \text{энталпий реакций}}{\sum \text{энталпий воды и этанола}} \cdot \frac{CN - CO_2}{CO_2} \cdot \frac{C CO_2}{C_{и.г.}}$$

(базовая формула),

а также от значений корреляционных показателей числовых значений температур (показателей пяти точек $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ – отношение показателей подмышечных областей к T_{abd} , $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ – отношение абдоминальной температуры к суммарной минус показатель суммы каротидных температур).

Повышение содержания метгемоглобина наблюдается при:

- снижении активности метгемоглобинредуктаз (врожденного и приобретенного);
- повышенном содержании в пище, воде нитритов, нитратов;
- кишечных интоксикациях;
- – наличии аномального гемоглобина М (М-гемоглобинопатии).

Повышение концентрации метгемоглобина в крови свыше 10-15% приводит к появлению синюшной окраски кожи и слизистых оболочек. Определение содержания метгемоглобина важно для дифференциальной диагностики пороков сердца, сопровождающихся цианозом.

Гемоглобин, образуя комплексные соединения с различными сульфопроизводными, образует *сульфметгемоглобин*. У здоровых людей это производное гемоглобина в крови не содержится. Обнаружение его свидетельствует о повышенном содержании сульфопроизводных в воде, пище, воздухе. В связи с этим сульфгемоглобин является своеобразным маркером экологической обстановки.

Диагностическое значение имеет определение содержания *гликозилированных* (гликированных) *гемоглобинов*, образующихся в результате комплексования гемоглобина с различными углеводородами. 95% от общего количества гликозилированных гемоглобинов при-

ходится на долю гемоглобина A_{1c} , образующегося в результате комплексообразования гемоглобина и глюкозы.

Повышение содержания гликозилированных гемоглобинов наблюдается при сахарном диабете.

Содержание гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) у здоровых находится в пределах 3-6% от общего гемоглобина или $(0,55 \pm 0,09)$ мг фруктозы на 1 мг гемоглобина.

Количественное содержание гемоглобина. Концентрация гемоглобина в крови у здоровых лиц составляет 132-164 г/л у мужчин и 115-145 г/л — у женщин.

Возрастные изменения в содержании гемоглобина приведены в табл. 3-10.

Таблица 3-10
Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови

Возраст	Эритроциты, X 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %
Новорожденные	6,0	210,0	20,0
2 – 4 нед.	5,3	170,6	14,0
1 – 3 мес.	4,4	132,6	13,0
4 – 6 мес.	4,3	129,2	12,0
7 – 12 мес.	4,6	127,5	10,0
Старше 2 лет	4,2-4,7	116-135,0	7,0
Взрослые:			2-12,0
мужчины	4,0-5,1	132-164,0	
женщины	3,7-4,7	115-145,0	

Эритроциты. Нормальные величины: $(4,0...5,1) \cdot 10^{12}/л$ у мужчин; $(3,7...4,7) \cdot 10^{12}/л$ у женщин.

Количественные показатели эритроцитов определяются на основе базовой формулы, значения количественных показателей меняется в зависимости от значений $H(x)$, $H(y)$, $Tab\delta$, $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ и энергии связей $S=S - 431$ кДжмоль c^{-1} ; $S-S - 264$ кДжмоль c^{-1} ; $O=O - 498$ кДжмоль c^{-1} ; $O-O - 142$ кДжмоль c^{-1} ($\Sigma p=1336$ кДжмоль c^{-1}). Совокупность отношений определяет азотистые реакции. Азот образует двухатомные молекулы $N \equiv N \Delta^0 = 940$ кДжмоль c^{-1} . Аммиак образуется в результате взаимодействия азота с водородом: $N_2(g) + 3H_2 \leftrightarrow = -\Delta H^0 = -92$ кДжмоль c^{-1} . Аммиак, вступая в реакцию с соляной кислотой образует хлористый аммоний (NH_4CL) – $\Delta H^0 = -177$ кДжмоль c^{-1} . (Таблицы 3-1,3-2,3-8).

Снижение числа Э — основной критерий анемий, которые по патогенетическому признаку делятся на:

- дефинитные (белково-дефицитные, витаминдефицитные, железодефицитные);

- постгеморрагические (вследствие острых и хронических кровопотерь);
- гипо- и апластические (врожденные и приобретенные формы);
- гемолитические (наследственные и приобретенные).

Таблица 3-11

Характеристика эритроцитов при различных видах анемий

Формы анемий	ЦП	Эритроциты			Содержание ретикулоцитов	Ядерные формы
		Форма	Диаметр	Объем		
Железодефицитные	Гипохромия	Пойкилоцитоз	Микроциты	Нормальное или снижен	Нормальное или снижено	Отсутствуют
Витамин В ₁₂ и фолиевые дефицитные	Гиперхромия	Пойкилоцитоз	Макроциты, мегалобласты	Резко повышен	Снижено	Мегалобласты, нормобласты
Гипопластические	Нормохромия	Пойкилоцитоз	Макроциты	Нормальный или повышен	Резко снижено	Часто нормобласты
Гемолитические:						
- наследственные	Нормохромия	Сфероциты	Микроциты	Повышен	Резко повышено	Часто нормобласты
- микросфероцитарные	Гипохромия	мишеневидные		Снижен	Повышено	Единичные нормобласты
- талассемия						

Повышение числа Э-эритроцитов. Повышение числа Э более $6,5 \cdot 10^{12}/л$ является симптомом эритремии (первичный эритроцитоз).

Вторичные эритроцитозы могут быть абсолютными, так как они сопровождаются усилением нормального эритропоэза (хронические заболевания легких, врожденные пороки сердца, гемоглобинопатии и др.). Вторичные относительные эритроцитозы связаны со снижением массы циркулирующей крови и плазмы при нормальном объеме циркулирующих эритроцитов.

Морфология эритроцитов. Изменения размеров Э (анизоцитоз), формы (пойкилоцитоз), окраски (анизохромия) лежат в основе признаков различных форм анемий (табл. 6).

Гематокритное число. Гематокритное число – соотношение объема плазмы крови и форменных элементов крови. *Нормальные величины:* 0,40-0,48 – у мужчин; 0,36-0,42 – у женщин.

Снижение гематокритного числа (до 0,20-0,25) наблюдается при анемиях.

Повышение гематокритного числа (0,55-0,65) наблюдается при эритремиях.

Цветовой показатель. Цветовой показатель (ЦП) отражает относительное содержание гемоглобина в эритроците. Рассчитывают его по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{X_{\text{Hb}}}{N_{\text{Hb}}} : \frac{X_{\text{эр}}}{N_{\text{эр}}}$$

где X_{Hb} - искомое количество гемоглобина;
 $X_{\text{эр}}$ - искомое количество эритроцитов;
 N_{Hb} - нормальный показатель содержания гемоглобина;
 $N_{\text{эр}}$ - нормальный показатель содержания эритроцитов.

За норму обычно принимают содержание эритроцитов $5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — 167 г/л.

Нормальные величины: 0,86-1,05 — у здоровых взрослых.

Классификация анемий по цветовому показателю выглядит так:

- нормохромные;
- гипохромные — ЦП < 0,86;
- гиперхромные — ЦП = (1,2... 1,3).

Гипохромные анемии чаще всего наблюдаются при дефиците железа. Гиперхромные анемии лежат в основе витамин В₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных анемий.

Нормохромные анемии наблюдаются при гемолизе и при острых кровопотерях.

Ретикулоциты — молодые эритроциты, образующиеся при потере нормобластом ядра. *Нормальные величины:* у здоровых взрослых число ретикулоцитов составляет 2-12% (0,2-1,2%).

Повышение их содержания наблюдается при:

- кровопотерях;
- гемолитических анемиях;
- на фоне лечения анемии Аддисона — Бирмера витамином В₁₂.

Понижение их содержания характерно для:

- гипопластических анемий;
- рецидива анемии Аддисона — Бирмера.

Резистентность эритроцитов. Исследуют осмотическую резистентность Э с использованием гипотонических растворов хлорида натрия.

Нормальные величины: у здоровых – начало гемолиза при концентрации хлорида натрия 0,50-0,45%, полный гемолиз – при концентрации 0,40-0,35%.

Понижение резистентности эритроцитов (появление гемолиза при более высоких, чем в норме, концентрациях хлорида натрия — 0,7-0,75%) наблюдается при:

- гемолитических несфероцитарных анемиях;
- наследственном микросфероцитозе.

Повышение резистентности эритроцитов наблюдается при:

- талассемии;
- гемоглобинопатиях.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Нормальные величины: 1-10 мм/ч – у мужчин, 2-15 мм/ч – у женщин.

Повышение СОЭ выявляется при различных воспалительных процессах, интоксикациях, острых и хронических инфекциях, при инфаркте миокарда, опухолях, после кровопотерь, оперативных вмешательств. Особенно выраженное увеличение СОЭ характерно для гемобластозов (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема и др.), злокачественных новообразований, хронического активного гепатита, цирроза печени, туберкулеза, амилоидоза, коллагенозов.

Понижение наблюдается при эритремии и симптоматических эритроцитозах, вирусных гепатитах, механических желтухах, гиперпротеинемиях, приеме салицилатов, хлорида кальция.

Лейкоциты. *Нормальные величины:* у здорового взрослого человека— $4 \cdot 10^9 \dots 9 \cdot 10^9$ /л. Количество лейкоцитов определяются по базовой формуле и значением $N(x)$, $N(y)$, $Tабд$, $N(xy)$ – сумма $N(x)+N(y)$, $T(xy)$

Возрастные изменения числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы представлены в табл. 3-12.

Таблица 3-12

Возрастные изменения числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (Мазурин А.В., Воронцов И.М., 1985)

Возраст	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Лейкоцитарная формула, %				
		Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
2-4 нед	10,25	26,0	58,0	12,0	3,0	0,5
1-6 мес	12,0	27,0	57,0	11,0	2,5	0,5
7-12 мес	11,0	31,0	54,0	11,0	1,5	0,5
1-3 года	11,0	36,5	51,5	10,0	1,5	0,5
4-5 лет	10,0	45,5	44,5	9,0	1,0	0,5
6-8 лет	10,0	44,5	45,0	9,0	1,0	0,5
8-10 лет	8,6	51,5	38,5	8,0	2,0	0,5
10-12 лет	7,9	52,5	36,0	9,0	2,0	0,5
13-14 лет	8,3	56,5	32,0	8,5	2,5	0,5

14-15 лет	7,6	60,5	28,0	9,0	2,0	0,5
Взрослые	4,0-9,0	48-79,0	19-37,0	3-11,0	0,5-5,0	0-1,0

Повышение содержания лейкоцитов (лейкоцитоз) может быть физиологическим и патологическим.

Физиологический лейкоцитоз наблюдается:

- после приема пищи, содержание лейкоцитов при этом не превышает $(10...12) \cdot 10^9/\text{л}$;
- после физической работы, приема горячих и холодных ванн;
- в период беременности, родов, в предменструальном периоде.

Патологический лейкоцитоз наблюдается в случаях:

- различных воспалительных заболеваний (нагноения, воспалительные процессы различной этиологии — аппендицит, перитонит, плевриты, инфекционные полиартриты, флегмоны);
- инфекционных заболеваний (пневмония, сепсис, менингит, рожа и др.), за исключением тех, при которых наблюдается лейкопения; выраженность лейкоцитоза зависит от степени тяжести инфекционного процесса и реактивности организма; отсутствие лейкоцитоза в острой фазе инфекционного процесса является неблагоприятным признаком, особенно, если имеет место сочетание со сдвигом в формуле влево;
- инфарктов различных органов (миокарда, легких, селезенки, почек);
- обширных ожогов;
- кровопотерь (постгеморрагический лейкоцитоз);
- злокачественных заболеваний;
- заболеваний системы крови (лейкозы, полицитемии, лимфогранулематоз);
- инфекционного мононуклеоза и инфекционного лимфоцитоза;
- уремии;
- диабетической комы;
- после спленэктомии [выраженный лейкоцитоз $(15...20) \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом до 90%].

Снижение содержания лейкоцитов (лейкопения) может быть вследствие следующих причин:

- при воздействии ряда химических веществ (бензол);
- после облучения (рентгеновские облучения и пр.);

- гипопластические и апластические процессы;
- прием лекарственных препаратов (амидопирин, бутадион, реопирин, сульфаниламидные препараты, цитостатики и др.);
- заболевания селезенки (циррозы печени, протекающие со спленомегалией, лимфогранулематоз); лейкопения в этих случаях обусловлена разрушением нейтрофилов в селезенке и тормозящим влиянием селезенки на кроветворение;
- ряд инфекционных заболеваний протекают с лейкопенией (брюшной тиф, малярия, бруцеллез, корь, краснуха, грипп, вирусный гепатит в острой фазе);
- при ряде эндокринных заболеваний (акромегалия, заболевания щитовидной железы);
- при лейкозах (передозировка цитостатиков);
- метастазирование новообразований в костный мозг.

Лейкоцитарная формула — процентное отношение различных видов лейкоцитов. Процентные и абсолютные значения содержания различных видов лейкоцитов и их морфологические особенности представлены в табл.3-12.

Повышение содержания нейтрофилов (нейтрофилез):

- наблюдается при общем повышении содержания лейкоцитов (острые воспалительные заболевания, интоксикация, шок, кровотечение, инфаркт миокарда, гемолитический криз); при этом может повышаться содержание палочкоядерных нейтрофилов, обнаруживается появление незрелых гранулоцитов (миелоциты, метамиелоциты), что расценивается как сдвиг в лейкоцитарной формуле влево;
- наибольший сдвиг в сторону молодых форм нейтрофилов наблюдается при хроническом миелолейкозе; в лейкоцитарной формуле обнаруживают промиелоциты (3-5%), миелоциты (до 10%), метамиелоциты (до 10-15%) и единичные бластные клетки; при этом уменьшено общее количество зрелых нейтрофилов и увеличено общее число лейкоцитов – $5 \cdot 10^9/\text{л} \dots 100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- сдвиг в лейкоцитарной формулы влево можно рассматривать как лейкоемоидную реакцию при сепсисе, туберкулезе, злокачественных опухолях с метастазами в костный мозг.

Таблица 3-13

Характеристика различных видов лейкоцитов здоровых людей

Характеристика	Нейтрофилы		Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты
	Палочкоядерные	сегментоядерные				
Количество, %	1-6	47-72	0,5-5	0,1	19-37	3-11
Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	40-300	2000-5500	20-300	0-65	1200-3000	90-600
Ядро:						
форма	Палочковидное 3-5 сегментов	Состоит из 2-3 сегментов	Состоит из неопределенной формы		Бобовидное	Полиморфное
окраска	Темно-фиолетовая	Темно-фиолетовая	Фиолетовая	Фиолетовая	Темно-фиолетовая	Светло-фиолетовая
Цитоплазма	Розоватая	Розоватая	Бледно-розовая	Бледно-розовая	Узкий голубой ободок	Обильная бледно-голубая
Зернистость	Обильная, мелкая, бледно-фиолетовая	Обильная, мелкая, бледно-фиолетовая	Обильная, крупная, розовая	Необильная, неравномерная, фиолетовая	Единичные фиолетовые гранулы	Непостоянна, иногда мелкая, бледно-фиолетовая

Снижение содержания нейтрофилов (нейтропения) наблюдается при:

- общем снижении содержания лейкоцитов (при вирусных инфекциях, хронических инфекциях, после приема цитостатиков, облучения);
- апластических и витамин В₁₂-дефицитных анемиях;
- агранулоцитозе.

Повышение содержания эозинофилов (эозинофилия) наблюдается при:

- аллергических реакциях, бронхиальной астме;
- гельминтозах;
- опухолях;
- лимфогранулематозе;
- хроническом миелолейкозе;
- детских инфекциях (скарлатине);
- приеме ряда лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды, ПАСК).

Повышение содержания базофилов (базофилия) встречается редко, в сочетании с эозинофилией может быть признаком миелопролиферативного процесса.

Повышение содержания лимфоцитов (лимфоцитоз) наблюдается при:

- хроническом лимфолейкозе (до 70-90%);
- хронической лучевой болезни;
- бронхиальной астме;
- тиреотоксикозе;
- коклюше, туберкулезе;
- после спленэктомии;
- при приеме наркотиков.

Относительный лимфоцитоз может быть при лейкопении с нейтропенией. При инфекционном мононуклеозе обнаруживаются бласттрансформированные лимфоциты.

Снижение содержания лимфоцитов (лимфоцитопения, лимфопения) наблюдается при:

- аномалии развития лимфоидной системы;
- торможении лимфопоэза;
- ускоренной гибели лимфоцитов; лимфоцитопения развивается при первичных иммунопатологических процессах — агаммаглобулинемиях, тимоммах, апластических анемиях, лейкозах, миеломах, лимфосаркоме, саркоидозе, карциноме, системной красной волчанке, болезни Кушинга, почечной недостаточности; лимфоцитопения является специфическим симптомом при СПИДе, облучении, кортикостероидной терапии; лимфоцитопения сопутствует гнойным и воспалительным заболеваниям, отмечается при некоторых формах туберкулеза (казеозная пневмония, милиарный туберкулез).

Повышение содержания моноцитов (моноцитоз) наблюдается при:

- хронических инфекциях (туберкулез, сифилис, бруцеллез);
- острых инфекциях (краснуха, скарлатина, инфекционный паротит, мононуклеоз);
- лимфогранулематозе;
- эндокардитах (баночная проба Вальдмана).

Волчаночные клетки — встречаются при системной красной волчанке. Волчаночные клетки образуются в результате фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами ядер клеток, содержащих деполимеризованную ДНК. Исследование необходимо проводить до начала кортикостероидной терапии.

Тромбоциты. *Норма:* $200 \cdot 10^9 \dots 400 \cdot 10^9 / \text{л}$. Тромбоциты (Т) образуются из мегакариоцитов путем отшнуровывания частиц протоплазмы. Т не являются клетками в полном смысле, так как они не содержат

ядра, но обладают подвижностью, антигенной и ферментативной активностью, интенсивным обменом веществ. Основная роль Т – участие в свертывании крови.

Повышение содержания Т (тромбоцитоз) наблюдается при:

- миелопролиферативных заболеваниях (первичный эритроз, хронический миелолейкоз, миелофиброз, миелосклероз);
- хронических воспалительных процессах (ревматоидный артрит, туберкулез, саркоидоз);
- острых инфекциях;
- гемолизе;
- гипохромно-микроцитарных анемиях;
- карциноме, лимфоме;
- после спленэктомии.

Понижение содержания тромбоцитов (тромбоцитопения) может происходить по различным причинам (табл. 3-14).

Таблица 3-14

Механизмы возникновения тромбоцитопении при различных заболеваниях (по Н.П. Шабалову, 1993)

Механизмы	Заболевание
Нарушение продукции тромбоцитов	
Торможение образования мегакариоцитов	Лейкоз, апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемо-глобулинурия
Образование мегакариоцитов не изменено, но нарушена продукция тромбоцитов (тромбоцитопоз)	Тромбоцитопения при алкоголизме, мегалобластных анемиях, некоторых миелодисплазных (прелейкемических синдромах)
Накопление тромбоцитов в селезенке (селезенка увеличена)	Цирроз печени с сопутствующей спленомегалией, миелофиброз с миелоидной метаплазией, болезнь Гоше
Повышение деструкции и (или) утилизации тромбоцитов	
Удаление мононуклеарными фагоцитами тромбоцитов, адсорбировавших антитела	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионная пурпура, лекарственная тромбоцитопения, тромбоцитопения новорожденных, вторичная тромбоцитопения при хроническом лейкозе, лимфоме, системной красной волчанке
Повреждение тромбоцитов, индуцированное тромбином	Диссеминированное внутри-сосудистое свертывание: осложнения при родах, сепсисе (грамотрицательная бактериемия), метастазирующие опухоли, черепно-мозговая травма
Малоизученные механизмы	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, почечная недостаточность (гемолитический уремический синдром), сепсис, синдром дыхательных расстройств у взрослых
Повреждение на инородных поверхностях	Экстракорпоральное кровообращение
Разведение тромбоцитов в циркулирующей крови	Переливание большого количества крови и кровеза-

	менителей (в консервированной крови тромбоциты теряют жизнеспособность)
--	---

Количественные показатели крови взаимосвязаны с биохимическими показателями крови, корреляционными связями между температурными показателями (показателей пяти точек $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ - отношение показателей подмышечных областей к T_{abd} , $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ – отношение абдоминальной температуры к суммарной минус показатель суммы каротидных температур), коэффициентами пересчета биохимических единиц, подлежащих определению.

Биохимические показатели крови

Белки крови

Возрастные показатели общего количества белка в сыворотке крови:

пуповинная кровь	–	5— 48-80 г/л;
недоношенные дети	–	36-60 г/л;
новорожденные	–	46-70 г/л;
1 нед.	–	44-76 г/л;
7-12 мес.	–	51-73 г/л;
1-2 года	–	56-75 г/л;
старше 3 лет	–	60-80 г/л;
взрослые до 60 лет	–	64-83 г/л;
старше 60 лет	–	62-81 г/л.

Понижение общего количества белка (гипопротеинемия) возникает вследствие:

- недостаточного поступления белка (голодание);
- повышенной потери белка (при заболеваниях почек, кровопотерях, новообразованиях);
- нарушения синтеза белка (заболевания печени).

Повышение общего количества белка (гиперпротеинемия) развивается при:

- дегидратации (травмы, ожоги, холера);
- появлении парапротеинемии, т. е. при появлении патологических белков при миеломной болезни и болезни Вальденстрема.

Методом электрофореза белки делятся на ряд фракций. Количественное соотношение белковых фракций и их основные функции представлены в табл.3-15.

Гипоальбуминемия и гиперальбуминемия наблюдаются вследствие тех же причин, что гипо- и гиперпротеинемия.

α-Глобулины относятся к белкам острой фазы, и увеличение их содержания отражает интенсивность воспалительных процессов. Основными белками острой фазы являются С-реактивный белок, α_1 - гликопротеид, α_1 -антитрипсин, α_2 - макроглобулин, церулоплазмин, гаптоглобин (см. табл.3-12). Содержание α -глобулинов повышается при различных хронических заболеваниях, опухолях, метастазировании опухолей, травмах, инфарктах, ревматизме.

β-Глобулины — увеличение их содержания наблюдается при гиперлиппротеидемиях (атеросклерозе, сахарном диабете, гипотиреозе, нефротическом синдроме).

γ-Глобулины — их концентрация повышается в результате выработки антител после инфекционных заболеваний. Гипогаммаглобулинемии характерны для заболеваний и состояний, приводящих к истощению иммунной системы, — аллергии, хронические воспалительные процессы, злокачественные новообразования, длительная терапия стероидными гормонами, СПИД.

Таблица 3-15

Величины белковых фракций (по данным программного обеспечения)

Белковые фракции	Количество, %	Функции
Альбумины	50-70	Поддержание коллоидно-осмотического давления, резерв белков, связывание и транспорт жирных кислот, билирубина, альдостерона
Глобулины	20-30	
α_1 -глобулины:	3-6	
α_1 -гликопротеин кислый (орозомукоид)	0,5-1,4	Концентрация возрастает при воспалительных процессах
α_1 -антитрипсин	2,0-4,0	Ингибитор протеолитических ферментов
тироксинсвязывающий белок	0,01-0,02	Связывает и транспортирует тироксин
ретинолсвязывающий белок	0,03-0,06	Транспорт ретинола (витамин А)
Транскортин	0,03-0,035	Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон
α_2 -глобулины:	9-15	
церулоплазмин		Транспорт меди
гаптоглобин		Связывает гемоглобин
α_2 -макроглобулины		Ингибитор эдопептидаз
β -глобулины:	8-18	
трансферрин		Транспортирует железо
гемопексин		Связывает гема
β -липопротеиды (ЛПНП)		Транспорт липидов
С-реактивный белок		Появляется при воспалительных процессах
γ -глобулины:	15-25	Антитела
IgG		Специфическая гуморальная защита; активизирует систему комплемента
IgM		Участвует в первичном иммунном ответе
IgA		Препятствует адгезии и адсорбции микробов на

		слизистые оболочки
IgE		Участвует в противопаразитарном иммунитете и в аллергических реакциях
IgD		В-клеточные рецепторы

Остаточный азот — азот соединений, остающихся в крови после осаждения белков. *Нормальные величины:* 14,3-28,6 ммоль/л.

На различные соединения от общего количества остаточного азота приходится:

- 50% — на мочевины;
- 25% — на азот аминокислот;
- 7,5% — на азот креатина и креатинина;
- 4,0% — на азот мочевой кислоты;
- 0,5% — на аммиак и индикан;
- 5,0% — на нуклеотиды и другие азотистые соединения.

Повышение содержания остаточного азота может быть ретенционным и продукционным.

Ретенционное повышение связано с нарушением выделительной функции почек (хронические гломерулонефриты, пиелонефриты, мочекаменная болезнь, аденома предстательной железы).

Продукционное повышение связано с повышенным образованием азотистых шлаков, что может быть при лихорадочных состояниях, распаде опухолей.

Понижение содержания остаточного азота выявляется при тяжелой печеночной недостаточности, некрозе печени.

Мочевина крови. Нормальные величины содержания мочевины для разных возрастных групп:

- пуповинная кровь — 7,5-14,3 ммоль/л;
- недоношенные 1 нед — 1,1-8,9 ммоль/л;
- новорожденные — 1,4-4,3 ммоль/л;
- дети до 14 лет — 1,8-6,4 ммоль/л;
- взрослые до 60 лет — 3,5-8,3 ммоль/л;
- старше 60 лет — 2,9-7,5 ммоль/л.

Мочевина синтезируется в печени из аммиака и диоксида углерода. Аммиак образуется при дезаминировании аминокислот, аминов, распаде пуриновых и пиримидиновых оснований. Диоксид углерода образуется в результате реакций прямого и окислительного декарбоксилирования.

Повышение содержания мочевины является главным признаком нарушения выделительной функции почек. Причины внепочечного повышения содержания мочевины связаны с потерей жидкости, усиленным распадом белков.

Уменьшение содержания мочевины наблюдается при заболеваниях печени из-за нарушения синтеза мочевины, отравлениях лекарственными препаратами, малобелковой диете.

Креатин и креатинин крови. Креатин синтезируется в печени, почках, поджелудочной железе и транспортируется в мышечную ткань. В мышцах и в ткани головного мозга он превращается в креатин фосфат, относящийся к фосфогенам — соединениям, являющимся запасными носителями энергии. Гидролиз фосфата ведет к образованию креатинина. Креатинин образуется также при неферментативной дегидратации креатина (2% от общего количества креатинина). *Нормальные величины* содержания креатинина в плазме крови:

15,25-76,25 мкмоль/л.

При концентрации креатина более 122 мкмоль/л он выделяется с мочой.

Нормальные показатели креатинина в зависимости от возраста:

пуповинная кровь	—	53-100 мкмоль/л;
новорожденные 1-4 дня	—	27-88 мкмоль/л;
дети до 1 года	—	18-35 мкмоль/л;
подростки	—	44-88 мкмоль/л;
мужчины	—	44-100 мкмоль/л;
женщины	—	44-88 мкмоль/л.

Концентрация креатинина в крови является довольно постоянной величиной, не зависящей от питания и других факторов. Поэтому для диагностики используется клиренс эндогенного креатинина для оценки клубочковой фильтрации почек.

Повышение содержания креатинина в крови наблюдается при:

- нарушении функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность);
- мочекаменной болезни.

Индикан крови. Нормальные величины: 0,19-3,18 мкмоль/л.

Повышение содержания индикана наблюдается при нарушении выделительной функции почек (ретенционная индиканемия). Повышение его содержания наблюдается также при усиленном его образовании (усиление процессов гниения в кишечнике). Повышение концентрации индикана до 4,7 мкмоль/л расценивается как следствие заболевания кишечника, более высокие показатели связаны с поражением почек.

Мочевая кислота крови. Мочевая кислота крови является конечным продуктом распада пуриновых оснований.

Нормальные величины:

0,10-0,40 ммоль/л	-	у мужчин до 60 лет;
0,24-0,50 ммоль/л	-	у женщин до 60 лет;

0,25-0,47 ммоль/л	-	у мужчин старше 60 лет;
0,19-0,43 ммоль/л	-	у женщин старше 60 лет.

Повышение содержания мочевой кислоты — гиперурикемия — наблюдается:

- при подагре;
- при лейкозах, витамин В₁₂-дефицитных анемиях;
- при полицитемиях;
- при острых инфекциях;
- при заболеваниях печени;
- при тяжелой форме сахарного диабета;
- при хронической экземе, псориазе;
- при отравлениях барбитуратами, оксидом углерода, метанолом;
- при заболеваниях почек.

Аминокислоты крови. В крови находятся аминокислоты экзогенного и эндогенного происхождения. Наибольшее диагностическое значение имеет определение содержания фенилаланина, оксипролина и цитрулина.

Фенилаланин. Нормальные величины:

Взрослые	–	46-109 мкмоль/л;
недоношенные дети	–	121-454 мкмоль/л;
новорожденные	–	73-206 мкмоль/л.

Повышение содержания фенилаланина важно для диагностики фенилкетонурии.

Аммиак крови. Нормальные величины: 12-65 мкмоль/л.

Аммиак образуется в результате дезаминирования аминокислот в тканях, кишечнике, дезаминирования аминов, при распаде азотистых (пуриновых и пиримидиновых) оснований.

Повышение содержания (гипераммониемия) наблюдается при нарушении процессов обезвреживания его – заболевания печени, ферментопатии мочевинообразования (у детей).

Пигменты крови (билирубин). Билирубин образуется при распаде гемопротеидов, большая часть которых приходится на долю гемоглобина. Нормальные величины: 8,5-20,5 мкмоль/л. *Повышение содержания билирубина* наблюдается:

- при гемолитических процессах;
- при острых и хронических гепатитах, закупорке желчевыводящих путей.

Для дифференциальной диагностики желтух проводят качественную реакцию на определение форм билирубина по реакции с диазореактивом (реактив Эрлиха). При развитии окраски непосредственно после добавления реактива — реакция прямая (реакция Ван ден Бер-

га). Прямой билирубин образуется путем конъюгации его с глюкуроновой кислотой (моно- и диглюкурониды) в клетках печени. Непрямой билирубин адсорбирован на белках плазмы крови и дает цветную реакцию только после предварительной обработки (осаждение белка).

Повышение содержания прямого и непрямого билирубина наблюдается при гепатитах, закупорке желчных путей.

У здорового человека на долю непрямого билирубина приходится 75%, на долю прямого — 25% от общего билирубина.

При паренхиматозной желтухе нарушается билирубиновыделительная функция печени, а также превращение непрямого билирубина в прямой. В крови повышено содержание обеих форм, но в большей степени — непрямого билирубина.

При механической желтухе наблюдается повышение содержания прямого билирубина. Позже, при поражении паренхимы печени, увеличивается содержание непрямого. Его увеличение коррелирует с тяжестью поражения клеток печени.

При гемолитической желтухе повышено содержание непрямого билирубина, в незначительной степени повышается и содержание прямого билирубина, что свидетельствует о нарушении билирубиновыделительной функции печени.

Содержание непрямого билирубина повышается также при:

- физиологической желтухе новорожденных (снижена активность УДФ-глюкуронилтрансферазы);
- синдроме Криглера — Найяра;
- болезни Жильбера;
- токсических гипербилирубинемиях (отравление хлороформом, тетрахлоридом углерода);
- вирусном гепатите.

Глюкоза. Содержание глюкозы в крови является основным показателем углеводного обмена. *Нормальные величины:*

пуповинная кровь	–	2,5-5,3 ммоль/л;
недоношенные	–	1,1-3,33 ммоль/л;
новорожденные 1 день	–	2,22-3,33 ммоль/л;
1 мес	–	2,7-4,44 ммоль/л;
дети старше 5–6 лет	–	3,33-5,55 ммоль/л;
взрослые до 60 лет	–	4,44-6,38 ммоль/л;
старше 60 лет	–	4,61-6,10 ммоль/л.

Снижение содержания глюкозы ниже 3,3 ммоль/л у взрослых — гипогликемия, повышение более 6 ммоль/л — гипергликемия.

Повышение содержания:

- физиологическая гипергликемия – алиментарная, эмоциональная;

- при сахарном диабете (при условии содержания глюкозы натощак 7 ммоль/л и более и дневных колебаний после приема пищи до 11 ммоль/л); при подозрении на сахарный диабет и в группах риска проводят дополнительное исследование — глюкозо-толерантный пероральный тест—ОГТТ (сахарная кривая);
- при гипертиреозе;
- при адренокортицизме;
- при гиперпитуитаризме.

Снижение содержания:

- длительное голодание;
- нарушение всасывания (заболевания ЖКТ), хронические заболевания печени (нарушения синтеза гликогена);
- нарушение секреции контринсулярных гормонов — гипопитуитаризм, хроническая недостаточность коры надпочечников;
- гипотиреоз;
- заболевания ЦНС — инсульты;
- передозировка инсулина и пероральных диабетических средств;
- нарушение режима питания у больных с сахарным диабетом;
- заболевания поджелудочной железы (инсулинома).

Липиды плазмы крови (холестерин, липопротеиды, триглицериды). В крови присутствуют липиды четырех основных групп:

- холестерин и его эфиры;
- триглицериды;
- фосфолипиды;
- неэтерифицированные жирные кислоты.

Липиды первых трех классов образуют комплексы с белками (апопротеидами) и входят в состав липопротеидов.

Холестерин (ХС) выполняет две главные функции — структурную и метаболическую.

Структурная функция — ХС является компонентом плазматической мембраны, влияет на ее физико-химические свойства, регулирует проницаемость, активность ферментов мембран.

Метаболическая функция — ХС является предшественником ряда биологически активных веществ — стероидных гормонов, витаминов группы D, желчных кислот.

Источником ХС являются пища и эндогенный синтез 1 из АцКоА в печени и, частично, в кишечнике. Транспортируется ХС в составе ли-

попротеиновых комплексов: из печени в ткани в составе ЛПНП. Избыток ХС из тканей удаляется ЛПВП в печень, где ХС окисляется в желчные кислоты.

Нормальные величины зависят от возраста:

Новорожденные	–	1,3-2,6 ммоль/л;
1 год	–	1,82-4,94 ммоль/л;
2-14 лет	–	3,74-6,50 ммоль/л;
взрослые	–	3,9-7,2 ммоль/л.

Повышение содержания ХС:

- атеросклероз;
- сахарный диабет;
- заболевания печени;
- наследственная гиперхолестеринемия.

Понижение содержания ХС:

- тиреотоксикоз;
- кахексия;
- острый панкреатит.

Вероятность развития атеросклероза прогнозируется индексом атерогенности (K_A), который рассчитывают по формуле:

$$K_A = \frac{XC_{общ} - XC_{ЛПВП}}{XC_{ЛПВП}} \quad (3.15.)$$

Величина этого коэффициента зависит от значений показателей базовой формулы и значений $H(x)$, $H(y)$, $Tабд$, $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$.

У лиц с ишемической болезнью сердца индекс атерогенности больше 4,0.

Количественные изменения ХС в составе ЛПНП (ЛПНП-хол) в зависимости от возраста:

пуговинная кровь	–	0,2-1,3 ммоль/л;
до 19 лет	–	1,55-3,89 ммоль/л;
20-39 лет	–	1,55-4,1 ммоль/л;
40-49 лет	–	2,07-4,92 ммоль/л;
50-59 лет	–	2,33-5,70 ммоль/л;
60-69 лет	–	2,59-6,09 ммоль/л;
старше 70 лет	–	2,46-5,57 ммоль/л.

Обычные пределы для взрослых: 1,68-4,53 ммоль/л.

Количественные изменения ХС в составе ЛПВП:

0—14 лет	–	0,13-1,3 ммоль/л;
15-30 лет	–	0,78-1,85 ммоль/л;

30-39 лет	–	0,78-2,07 ммоль/л;
старше 40 лет	–	0,78-2,20 ммоль/л.

В клинических лабораториях содержание ЛПНП-хол часто определяют путем вычисления, используя величины общего ХС, ЛПВП-хол и триглицеридов (ТГ).

ЛПНП-хол = ХС_{общ} – ЛПВП-хол – ЛПНОП-хол, где

$$\text{ЛПНОП-хол (мг/100мл)} = \frac{\text{ТГ}}{5},$$

$$\text{или ЛПНОП-хол (ммоль/л)} = \frac{\text{ТГ}}{2,18}$$

Существует положительная связь между ишемической болезнью сердца и содержанием ЛПНП-хол.

Липопротеиды. Различают следующие группы липопротеидов:

- хиломикроны, богатые триглицеридами; состоят из триглицеридов (80-95%), холестерина (0,5-3%), фосфолипидов (3-9%), белка (1-2%);
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП); состоят из триглицеридов (24-34%), холестерина (35-45%), фосфолипидов (11-17%), белка (14-18%);
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП); состоят из триглицеридов (3-5%), холестерина (20-37%), фосфолипидов (24-40%), белка (45-55%);
- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП); состоят из триглицеридов (50-70%), холестерина (15-17%), фосфолипидов (13-20%), белка (5-12%).

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, а-липопротеиды). Нормальные величины:

новорожденные	—	0,7-18 г/л;
дети до 1 года	—	0,8-2,8 г/л;
подростки и взрослые	—	1,5-3,3 г/л.

Повышение содержания наблюдается при хроническом алкоголизме.

Снижение содержания наблюдается:

- при обтурационной желтухе, тяжелых заболеваниях печени;
- при лимфогранулематозе, парентеральном питании.

ЛПВП переносят жирные кислоты, ХС, фосфолипиды, триглицериды. Гипер- α -липопротеинемия является защитным фактором от поражения венечных артерий сердца (отрицательный фактор риска).

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеиды). Нормальные величины составляют 28-53% от всех липопротеидов.

Повышение содержания наблюдается при гиперлипопротеинемии Ш типа, первичной семейной гиперхолестеринемии, гиперкортицизме, сахарном диабете, гипотиреозе.

Понижение содержания наблюдается при синдроме мальабсорбции, муковисцидозе, тяжелом голодании.

Пре- β -липопротеиды (ЛПОНП).

Нормальные величины:

до 20 лет	—	200-250 мг/л;
20-29 лет	—	250-300 мг/л;
30-39 лет	—	300-450 мг/л;
40-49 лет	—	300-400 мг/л;
50-59 лет	—	400-500 мг/л;
60-69 лет	—	350-400 мг/л;
старше 70 лет	—	300-400 мг/л.

Триглицериды. Нормальные величины:

до 5 лет	—	0,1-1,11 ммоль/л;
6-11 лет	—	0,36-1,12 ммоль/л;
12-15 лет	—	0,4-1,56 ммоль/л;
16-29 лет	—	0,45-1,45 ммоль/л;
30-39 лет	—	0,43-1,81 ммоль/л;
40-49 лет	—	0,5-2,1 ммоль/л;
50-59 лет	—	0,62-2,79 ммоль/л.

Обычные показатели для взрослых:

Мужчины	—	0,45-1,81 ммоль/л;
Женщины	—	0,40-1,53 ммоль/л.

Повышение содержания наблюдается при гиперлипопротеинемии I, II, III, IV, V типов, вирусном гепатите, алкоголизме, остром и хроническом панкреатите, хронической почечной недостаточности, гипертонической болезни, инфаркте миокарда, гипотиреозе, гликотенозах I, III и VI типов, сахарном диабете, подагре. Понижение содержания наблюдается при гиполипопротеинемии и абетапопротеинемии, хронических заболеваниях легких, гипертиреозе, гиперпаратиреозе, синдроме мальабсорбции.

Неорганические вещества крови. Калий. Нормальные величины: 3,4-5,3 ммоль/л.

Понижение содержания калия (гипокалиемия) наблюдается при:

- недостаточном поступлении калия в организм (поражения желудочно-кишечного тракта, парентеральное введение жидкостей, не содержащих калий);
- нарушении всасывания у больных с поражением кишечника;
- лечении диуретиками;
- повышенной потере калия (поносы, рвоты, промывание желудка);
- терапии кортикостероидными гормонами;
- диабетической коме;
- болезни Иценко — Кушинга;
- полиурии;
- алкалозе.

Повышение содержания калия (гиперкалиемия) могут вызвать следующие заболевания и состояния:

- анурия или олигурия;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- острая и хроническая недостаточность надпочечников;
- диабет с кетоацидозом;
- диабетическая кома до начала инсулинотерапии;
- введение большого количества калия;
- ацидоз.

Кальций. Нормальные величины:

- общее содержание составляет 2,3-2,75 ммоль/л;
- ионизированный кальций — 1,05-1,3 ммоль/л.

Понижение содержания кальция вызывают:

- понижение функции паращитовидных желез;
- беременность;
- алиментарные дистрофии;
- рахит у детей;
- острый панкреатит (снижение концентрации кальция менее 1,74 ммоль/л — плохой прогностический признак);
- стеаторея при панкреатитах, закупорке желчевыводящих путей;
- почечная недостаточность;
- вливание больших количеств цитратной крови.

Повышение содержания кальция (гиперкальциемия) вызывают:

- повышение функции паращитовидных желез;
- переломы костей;
- полиартриты;
- метастазы злокачественных опухолей в кости;

- множественные миеломы;
- передозировка витамина D и кальция;
- желтухи (в большей мере механическая);
- саркоидоз Бенье — Бека — Шауманна.

Магний. Нормальные величины: 0,7-1,2 ммоль/л.

Понижение содержания магния чаще всего сочетается с гипокалиемией и вследствие тех же причин. В связи с этим магний включен в ряд лекарственных препаратов солей калия (панангин, аспаркам).

Повышение содержания магния также сочетается с повышением концентрации калия и наблюдается в тех же случаях, что и гиперкалиемия: при распаде тканей, инфекциях, уремии, диабетическом ацидозе, тиреотоксикозе, хроническом алкоголизме.

Натрий. Нормальные величины: 130-156 ммоль/л.

Натрий является основным внеклеточным элементом клеток, влияет на распределение воды в организме. Изменение содержания натрия приводит к изменению объема внеклеточной жидкости, влияя на кровообращение, функцию почек и нервной системы, что требует неотложных мер.

Понижение содержания натрия вызывают:

- недостаточное поступление натрия (при бессолевой диете);
- большие потери натрия при физической работе, в условиях жаркого климата (с потом);
- потери натрия с рвотой, диареей;
- парентеральное введение жидкостей, бедных электролитами;
- депонирование натрия в полостях организма (плевральный выпот, асцит);
- острая и хроническая недостаточность надпочечников (снижение содержания альдостерона).

Повышение содержания натрия может быть при олигурии, ограничении поступления жидкости в организм, гиперальдостеронизме.

Фосфор неорганический. Нормальные величины: 1-2 ммоль/л.

Повышение содержания неорганического фосфора наблюдается при понижении функции паращитовидных желез, передозировке витамина D, почечной недостаточности, диабетическом кетоацидозе, миеломной болезни, остеолитизе.

Снижение содержания неорганического фосфора выявляется при рахите, повышенной функции паращитовидных желез, остеомаляции, почечном ацидозе.

Хлориды. Нормальные величины: 96—109 ммоль/л.

Потеря хлоридов ведет к развитию алкалоза, избыток — к ацидозу. Хлориды (преимущественно хлорид натрия) регулируют осмотическое давление жидких сред организма.

Понижение содержания хлоридов (гипохлоремия) вызывают:

- повышенное выделение хлоридов из организма (работа в горячих цехах, в жарком климате, при лихорадочных состояниях — выделение с потом);
 - диарея, частые рвоты;
 - респираторный и метаболический ацидоз;
 - частые зондирования, непроходимость кишечника;
 - недостаточность функции надпочечников.
- Повышение содержания хлоридов имеет место при:
- почечной недостаточности;
 - гиперпаратиреозе;
 - дегидратации.

Железо. Нормальные величины: 9-31,0 мкмоль/л.

У детей до 2 лет — 7-18 мкмоль/л.

Железо в организме выполняет ряд важных функций — транспортирует кислород (гемоглобин, миоглобин) э электроны (цитохромы, железосеропротеины), входит в активный центр ряда ферментов (супероксиддисмутаза, гидролаза).

Распределение железа в тканях:

65%	—	костный мозг, эритроциты (гемоглобин);
15%	—	различные ткани (ферменты, миоглобин);
20%	—	запасная форма (ферритин, гемосидерин);
0,1-0,2%	—	транспортная форма (трансферрин).

Повышение содержания наблюдается при:

- гемохроматозе;
- гемосидерозе;
- анемиях (гемолитические, гипопластические);
- вирусном гепатите;
- приеме препаратов железа (2-3 мес. перед исследованием).

Понижение содержания наблюдается при:

- дефиците железа;
- инфекциях;
- нефрозах;
- хронической почечной недостаточности;

- в период активного гемопоэза.

Транспортная форма железа—сывороточное железо — **трансферрин** — 23-45 мкмоль/л.

Повышение содержания трансферрина наблюдается при железодефицитных анемиях.

Понижение содержания выявляется при:

- общих потерях белка;
- ожогах;
- злокачественных опухолях;
- тяжелых заболеваниях печени;
- наследственных патологических состояниях (атрансферринемия).

Железосвязывающая активность сыворотки крови. Нормальные величины:

дети до 2 лет	—	17,9-71,6 мкмоль/л;
взрослые	—	44,75-71,6 мкмоль/л.

Повышение этого показателя наблюдается при:

- гипохромных анемиях;
- острых гепатитах;
- в поздние сроки беременности.

Понижение этого показателя наблюдается при:

- общем снижении содержания белка (заболевания почек, голодание, опухоли);
- анемиях (не железодефицитных);
- хронических инфекциях;
- гемохроматозе;
- гемосидерозе;
- циррозе;
- талассемиях.

Медь сыворотки крови и церулоплазмин. Нормальные величины: медь — 16-31 мкмоль/л, церулоплазмин — 1,7-2,9 мкмоль/л.

Основная масса меди (95%) связана с церулоплазмином.

Медь участвует в процессах эритропоэза и синтезе гема. Дефицит меди тормозит включение железа в гем. Активными формами меди являются комплексы ее с белком — купропротеины. К ним относятся цитохромоксидаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза и др.

Церулоплазмин—белок плазмы крови, связывающий медь. Он обладает свойствами оксидазы железа, переводя его в трехвалентное состояние, облегчает освобождение железа из ретикулоэндотелия кишечника и связывание его с трансферрином.

Повышение показателей:

- острый лейкоз;

- острый гранулематоз;
- цирроз печени;
- гипертиреоз.

Снижение показателей:

- при болезни Вильсона — Коновалова (при этом повышена экскреция с мочой);
- при дефиците меди;
- при нефрозе;
- при мальабсорбции;
- при анемии;
- при нарушении процессов костеобразования.

Гидрокарбонаты. Концентрация ионов HCO_3 в плазме крови составляет:

у мужчин	—	23,6-27,2 ммоль/л;
у женщин	—	21,8-27,2 ммоль/л.

Стандартные гидрокарбонаты (SB) плазмы крови — концентрация ионов HCO_3 в пробе крови, уравновешенной при 37°C со стандартной газовой смесью при $P_{\text{CO}_2} = 5,33$ кПа (40 мм.рт.ст.) и $P_{\text{O}_2} > 13$ кПа (40 мм.рт. ст.), — составляют 18,5-26,5 ммоль/л. Этот показатель отражает соотношение компонентов гидрокарбонатной буферной системы, на долю которой приходится 50% от всей буферной емкости.

Определение содержания гидрокарбонатов и pH отражает кислотно-основное состояние в организме (КОС).

Повышение содержания гидрокарбонатов:

- метаболический алкалоз (частые рвоты — потеря соляной кислоты, дефицит калия);
- респираторный ацидоз, связанный с нарушением выведения диоксида углерода при эмфиземе легких, сердечной недостаточности, сопровождающейся застоем в легких, отеком, при нарушении вентиляции легких.

Снижение содержания гидрокарбонатов:

- метаболический ацидоз (кетоацидоз при сахарном диабете, лактатный ацидоз, голодание, диарея, почечная недостаточность, интоксикация салицилатами);
- респираторный алкалоз при гипервентиляции легких.

Ферменты крови. Аминотрансферазы. Аланинаминотрансфераза (АлАТ, К.Ф.2.6.1.2), аспартатаминотрансфераза (АсАТ, К.Ф.2.6.1.1).

Аминотрансферазы играют центральную роль в обмене белков и взаимосвязи с обменом углеводов. Небелковой частью этих ферментов является витамин B_6 (фосфопиридоксаль). Избирательная тканевая специализация позволяет считать их маркерными ферментами —

АлАТ — для печени, АсАТ — для миокарда. Они относятся к индикаторным ферментам, активность которых повышается при повреждении ткани за счет гибели, разрушения клеток и выхода фермента в циркулирующую кровь.

Нормальные величины:

- АлАТ — 0,1-0,68 мкмоль/(мл·ч) или 28-190 нмоль/(с·л);
- АсАТ — 0,1-0,45 мкмоль/(мл·ч) или 28-125 нмоль/(с·л), колориметрический метод Райтмана — Френкеля;
- оптический тест — 2-25 МЕ при 30°С.

Активность АлАТ повышается при заболеваниях печени, особенно при инфекционном гепатите (в инкубационном периоде). Активность АсАТ в 2-20 раз повышается при инфаркте миокарда, и этот показатель имеет прогностическое значение: если на 4-й день болезни активность АсАТ не снижается, то это плохой прогностический признак. При стенокардии активность АсАТ не изменяется. При инфаркте миокарда может быть одновременное повышение активности АлАТ.

Диагностически ценным является определение активности АлАТ и АсАТ одновременно и расчет коэффициента де Ритиса — АсАТ/АлАТ. В норме этот коэффициент равен 1,3. При инфекционном гепатите он ниже, при инфаркте миокарда выше.

Лактатдегидрогеназа. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ, К.Ф..1.1.1.27) катализирует обратимую реакцию восстановления пирувата в лактат. Наибольшая активность обнаружена в почках, миокарде, скелетной мускулатуре, печени. ЛДГ представлена пятью изоферментами, различающимися по первичной структуре. Является органоспецифическим ферментом.

В миокарде преобладают ЛДГ₁ (Н₄) и ЛДГ₂ (Н₃М), катализирующие реакцию образования пирувата с последующим его окислительным декарбоксилированием. В печени преобладает ЛДГ₅ (М₄), в скелетных мышцах — ЛДГ₄ (М₃Н) и ЛДГ₅.

Нормальные величины:

общая активность — 220-1100 нмоль/(с·л).

Повышение активности ЛДГ наблюдается при:

- инфаркте миокарда;
- лейкозах;
- заболеваниях почек;
- инфекционном мононуклеозе;
- заболеваниях печени;
- опухолях;
- миопатиях.

Органная специфичность изоферментов позволяет использовать их определение в сыворотке крови для топической диагностики: при

инфаркте миокарда повышается активность ЛДГ₁ и ЛДГ₂, при гепатите возрастает активность ЛДГ₄ и ЛДГ₅, при миопатиях повышается активность ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃.

Креатинкиназа. Креатинкиназа (КК, К.Ф.2.7.3.2) катализирует реакцию фосфорилирования креатина, играет важную роль в поддержании соотношения АТФ/АДФ в клетке. Наиболее распространена в мышечной и нервной ткани. Представлена тремя изоформами, состоящими из М- и В-субъединиц. Фракция ММ — мышечный тип, МВ — сердечный и ВВ — мозговой.

Нормальные величины: до 100 нмоль/(с·л) (унифицированный метод).

Повышение активности наблюдается у больных с инфарктом миокарда (через 3-4 ч после инфаркта). В сыворотке крови увеличивается активность ММ- и МВ-форм. При мышечной дистрофии повышение общей активности сочетается с повышением активности МВ- и ВВ-форм. Активность повышается также при дерматомиозитах, миокардитах, гипотиреозе, судорожных состояниях.

Амилаза. Амилаза крови (α-амилаза, К.Ф.3.2.1.1) катализирует гидролиз гликозидных связей крахмала, гликогена. Секретируется поджелудочной и слюнными железами.

Нормальные величины: 3,3-8,9 мг/(с·л).

Повышение активности наблюдается при:

- остром панкреатите;
- раке поджелудочной железы;
- вирусном гепатите;
- поражении слюнных желез (эпидемический паротит);
- почечной недостаточности;
- приеме кортикостероидных препаратов, салицилатов, тетрациклина.

Снижение активности имеет место при:

- гепатитах;
- недостаточной функции поджелудочной железы;
- при токсикозе беременных.

γ-Глутамилтрансфераза. γ-Глутамилтрансфераза (γ-глутамилтранспептидаза, К.ф.2.3.2.2). Самая высокая активность обнаружена в почках, 70% общей активности приходится на поджелудочную железу, 4% — на печень и 1,5% — на селезенку.

Нормальные величины:

Мужчины	—	250-1767 нмоль/(с·л);
Женщины	—	167-1100 нмоль/(с·л).

Повышение активности отмечается прежде всего при заболеваниях печени (механическая желтуха, опухоли, холангиты). Умерен-

ное повышение отмечается при гепатитах, сердечной недостаточности.

Фосфатазы (щелочная и кислая). Фосфатазы — фосфомоноэстеразы, катализирующие гидролиз сложноэфирных связей фосфорной кислоты и органических соединений.

Щелочная фосфатаза (ЩФ, фосфомоноэстераза I, К.Ф.3.1.3.1). Оптимум рН 8,6-10,1. Богаты ферментом печень, костная ткань, кишечник, плацента. Различают 5 тканевоспецифических изоферментов ЩФ: плацентарный, костный, печеночный, кишечный, почечный.

Нормальные величины: 278-830 нмоль/(с·л).

Повышение активности наблюдается при:

- заболеваниях костей, связанных с увеличением количества остеобластов;
- злокачественных опухолях, поражающих кости;
- гиперпаратиреозе;
- остеомалации;
- при заболеваниях печени и желчных путей.

Кислая фосфатаза (К.Ф. 3.1.3.2).

Оптимум рН 5,0-5,5. Богаты ферментом клетки крови, предстательная железа, печень; почки, кости.

Нормальные величины: 67-167 нмоль/(сл).

Повышение активности: карцинома предстательной железы.

При метастазировании рака предстательной железы в кости обнаруживается повышение активности ЩФ.

Липаза. Липаза (триацилглицеролацилгидролаза, К.Ф.3.1.1.3) катализирует гидролиз в жирах эфирных связей с освобождением жирных кислот. Секретируется поджелудочной железой и содержится в содержимом двенадцатиперстной кишки.

Нормальные величины: 0-470 нмоль/(с·л), или 0-2 мкмоль/(мин·л).

Повышение активности: при остром панкреатите (в 200 раз), желчная колика, перитонит.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ, К.Ф. 1.1.1.49).

Наибольшая активность определяется в эритроцитах, менее богаты Г-6-ФДГ печень, поджелудочная железа, почки, легкие.

Нормальные величины для активности Г-6-ФДГ составляют: $(0,54 \pm 0,10)$ МЕ/мольНв или $8,34 \pm 1,59$ ЕД/гНв.

Коэффициент перевода ЕД/г Нв в МЕ/моль Нв — 0,0645, обратно — 15,5.

Дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах характерен для наследственного заболевания — гемолитической анемий.

Энергетическое обеспечение реакций. Исходный клеточный состав крови на уровне микроциркуляторного русла органов в зависимости от фазового состояния вещества, взаимосвязанного с преобразованием стандартной энтальпии (энергия связей S=S – 431 кДжмоль с⁻¹; S-S – 264 кДжмоль с⁻¹; O=O – 498 кДжмоль с⁻¹; O-O – 142 кДжмоль с⁻¹ ($\Sigma p=1336$ кДжмоль с⁻¹). Азот образует двухатомные молекулы N≡N $\Delta^0 = 940$ кДжмоль с⁻¹. Аммиак образуется в результате взаимодействия азота с водородом: $N_2(g) + 3H_2 \leftrightarrow = -\Delta H^0 = -92$ кДжмоль с⁻¹. Аммиак, вступая в реакцию с соляной кислотой образует хлористый аммоний (NH₄Cl) – $\Delta H^0 = -177$ кДжмоль с⁻¹; C=O – 743 кДжмоль с⁻¹; C-H – 412 кДжмоль с⁻¹; C-O – 310 кДжмоль с⁻¹; C-C – 348 кДжмоль с⁻¹; H-O – 463 кДжмоль с⁻¹) обеспечивают энергией функциональную систему. При этом функциональная система включает внешнюю среду с атмосферным давлением, газовым составом – организм с кардиопульмональной системой и системой кроветворения, периферическим составом крови, системой кровообращения, которые посредством регуляции температуры организма и соответствующего pH определяют ход биохимических реакций в основной структурной единице нервной системы в нейроне – глионе – эндотелиоците капилляра (Крыжановский Г.Н., 1997). Через капилляр происходит транспорт биогенных соединений в нейрон и удаление продуктов ферментативного расщепления. Глион выполняет функцию стромы и обеспечивает трофические процессы. А нейрон, с помощью синапсов, осуществляет проведение нервного импульса, возникающего за счет преобладания окислительных процессов над восстановительными, или наоборот. Вызываемые различными факторами (физическими, химическими, психическими), энергетические события, а также и обусловливаемые ответной нейроэндокринной реакцией организма (реактивный синдром) находятся в основе всех симптомов и клинических признаков функциональной системы, которая, благодаря силе X', осуществляет ток J'.

$$\sigma' = \sum_{j=1}^n X'_j J'_j \quad (3.16.)$$

а σ'' – источник энтропии, вызываемой в тех же условиях оболочковой подсистемой, соотношение которой походит на формулу (3.17.).

$$\sigma'' = \sum X''_j J''_j \quad (3.17.)$$

Источник энтропии макросистемы, находящейся в стационарном физиологическом состоянии – следующий:

$$\sigma = \sigma' + \sigma'' = \sum_{j=1}^n X_j J_j \quad (3.18.)$$

Общий термодинамический ток макросистемы в стационарном состоянии можно изобразить следующим соотношением:

$$J_j = \sum_{k=1}^n L_{kj} X_k \quad (3.19.)$$

Взаимодействие источника энтропии с термодинамическим током обеспечивает эффект гуморального регулятора, выражающийся в биохимическом механизме восприятия клеткой биологической информации, заложенной в структуре регулятора и изменения функционального состояния клетки под его воздействием. Величина эффекта в значительной мере зависит от концентрации гуморального регулятора, обеспечиваемого синапсами. Синапс — это особое образование на стыке двух соседних нервных клеток, которое состоит из пресинаптической и постсинаптической мембран и расположенной между ними синаптической щели (рис.3.4.). Через пресинаптическую мембрану содержащиеся в синаптических пузырьках нейротрансмиттеры. (они же первичные мессенджеры) переносятся в постсинаптическую область. Такой перенос и является передачей нервного импульса от одного нейрона к другому (рис. 3.4.).

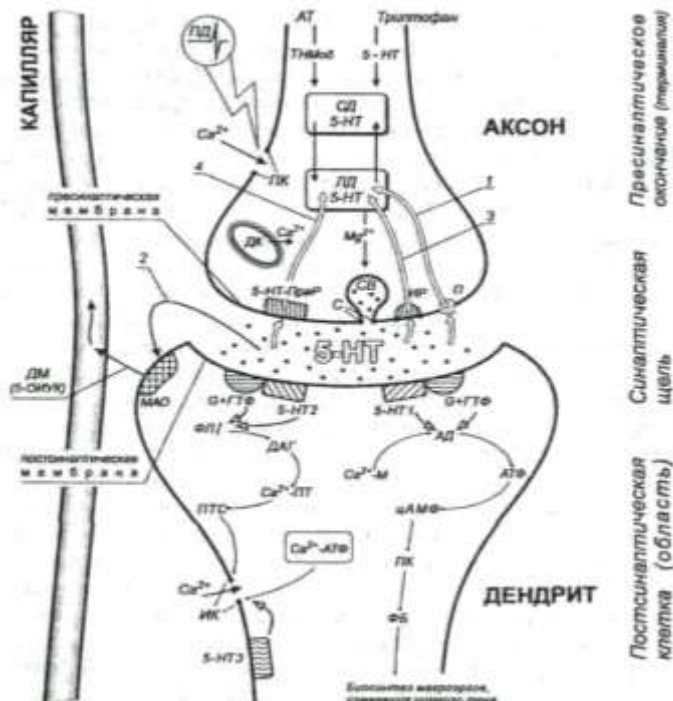


Рис. 3.4. Процесс синаптической передачи на примере серотонинергического синапса

- 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT-ПреР – ПК – потенциалзависимые серотониновые рецепторы каналы
- 5-HT – нейромедиатор
- ПТС – протеинкиназа С (5-окситриптамин, т.е. серотонин) с синапсы
- Ca²⁺-АТФ – кальций АТФ-киназа
- СВ – синаптическая везикула
- СД – стабильное депо
- Ca²⁺-ПК – кальцийпротеинкиназа серотонина
- 0+ГТФ – комплекс белок О
- ТНМод – транспорт и гуанинтрифосфат нейромодулятора
- АД – аденилатциклаза
- ФБ – фосфорелированные белки

АТ	– аксональный транспорт
ФЛ/	– фосфолипаза
АТФ	– аденозинтрифосфат
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ДАТ	– диацилглицерид
ДК	– депо кальция
1	– диффузия серотонина
ИК	– ионные каналы
2	– ферментативное расщепление серотонина
ИР	– имипраминовые рецепторы
ЛД	– лабильное депо серотонина
3	– обратный захват серотонина связывание серотонина
П	– белок переносчик
ПД	– потенциал действия

Изменения количественного состава крови и температуры изучаемых точек, определяют ход биохимических реакций, разворачивающихся во всех структурных единицах, отражающих механизмы активации ферментов и нарушений гомеостаза, в зависимости от изменений кровообращения внутренних органов, взаимосвязанных с кардиопульмональной системой кровообращения, системой кровообращения желудочно-кишечного тракта и кровообращения лимбико-ретикулярного комплекса и гипофизарно-надпочечниковой системы. Итоговым результатом этих биохимических преобразований является изменение коллоидного состояния крови, которое регулируется тромбин-плазминовой системой, физиологической ролью которой является оптимизация средней скорости доставки кислорода к тканям и уровень потребления кислорода. Эти механизмы связаны со сложной системой регуляции синаптической передачи импульсов (см. рис.3.4.). С импульсами связаны процессы превращения молекул, приводящие к изменению биологической активности. Эти изменения совершаются под влиянием соответствующих ферментных систем, имеющих общие черты, которые выражаются :

- а. в образовании эфиров серной и глюкуроновой кислот;
- б. в отщеплении участков молекул;
- в. в преобразовании структуры активных участков путем присоединения новых функциональных групп (метилирование, ацетилирование и т.д.)

Преобразования активности ферментов сопровождаются изменением проведения нервного импульса с помощью нейронов.

Это достигается за счет изменения градиентов концентрации анионов и катионов между синапсом и внеклеточной жидкостью. При прохождении нервного импульса в клетке нейрона открываются различные ионные каналы, которые зависят от типа синапса. В возбуждающих синапсах рецепторы открывают каналы для натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}), что частично деполяризует мембрану и создает ПД, тем самым активируя клетку. В тормозящих синапсах рецепторы открывают каналы для калия (K^+) и хлора (Cl^-), которые повышают уровень цАМФ, гиперполяризуют мембрану, повышают трансмембранный потенциал и тем самым затрудняют генерализацию потенциала действия в постсинаптическом нейроне.

В результате деполяризации пресинаптической мембраны под воздействием пришедшего по аксону нервного импульса открываются потенциалзависимые натриевые, а затем и кальциевые каналы, через которые внутрь нейрона проникает кальций. Одновременно высвобождается кальций из его внутриклеточного депо. В результате многократного увеличения концентрации кальция в пресинаптической мембране аксона в нейроне запускается целый каскад реакций. Последний завершается экзоцитозом – высвобождением из его синаптических пузырьков медиаторов, модуляторов, кальция и АТФ в синаптическую щель. Изменение концентрации кальция в содружестве с железом определяет возможность возникновения свободных радикалов, которые вовлекают в процесс химической реакции новые молекулы субстрата, создают более или менее длинную цепь повторяющихся биохимических циклов, которые могут носить как адаптивный так и дезадаптивный характер в зависимости от его соединения с остатками серной и глюкуроновой кислот, происходящих в печени. Эти процессы взаимосвязаны с параллельно идущими процессами синтеза свободных и конъюгированных кортикостероидов и способность почек их регулировать путем изменения рН.

При этом потребление кислорода согласно закону Бойля-Мариотта взаимосвязано с изменением объема эритроцита. Объем газа меняется обратнопропорционально приложенному давлению, которое изменяет массоперенос и, соответственно, температуру. Эти колебания температуры во взаимосвязи с давлением и деятельностью эритроцита определяют взаимодействие азотсодержащих, кислородсодержащих веществ, которые определяют ход выделения углекислого газа и потребления кислорода в минуту (250-300 мл/мин и 200-250 мл/мин CO_2). Если известны концентрации газов в атмосфере, их парциальные давления, то можно рассчитать потребление кислорода в минуту (VCO_2), выделения CO_2 , дыхательный коэффициент, артерио-венозную разницу по кислороду.

Среди нейротрансмиттеров этих процессов принято выделять медиаторы и модуляторы. Медиаторы являются низкомолекулярными соединениями, которые осуществляют непосредственную рецепцию. Модуляторы. (пептиды: эндогенные опиоиды, холецистокинин, субстанция P и пр.) сами не передают возбуждения с пре- на постсинаптическую мембрану, но модифицируют процесс такой передачи, облегчая или затрудняя ее. Кроме того, модуляторы обеспечивают связь рецептора с каскадными процессами внутриклеточных реакций. Медиаторы частично синтезируются в пресинаптической области, а частично доставляются туда из тела нейрона (а именно – из комплекса Гольджи) посредством аксонального транспорта.

Рецепторы являются белковыми структурами, расположенными на мембране нервной клетки. Они способны связываться с так называемыми лигандами — биологически активными веществами: нейромедиаторами, другими эндогенными и экзогенными химическими соединениями. Связывание лиганда с рецепторами обеспечивается их структурным элементом – сайтом. А специфичность связывания лиганда происходит за счет структурного соответствия — комплементарности: рецептор—лиганд. Структура рецептор-лиганд работает по принципу «ключ к замку». Такая реакция связывания лиганда вызывает запуск соответствующих каскадных внутриклеточных реакций. А это, в свою очередь, приводит к изменению функционального состояния нейрона (Шепардг.,1987; Крыжановскийг.Н.,1997), что сопровождается изменениями энергетического обеспечения и выражается в изменениях температурных показателей изучаемых точек (Малыхин А. В.,2003г)

В зависимости от возможной силы и прочности связывания лиганда с рецептором (или же аффинности) лиганды подразделяют на: агонисты (активаторы рецепторов), антагонисты (блокаторы рецепторов) и частичные агонисты. Психотропные фармпрепараты могут быть как агонистами, так и антагонистами. Конкурентно замещая пространство в молекуле рецептора, они предотвращают избыточное действие полного агониста, то есть вырабатывающегося организмом естественного медиатора. Таким образом, они выполняют функцию регуляции взаимодействия агониста/антагониста. Длительное введение пациенту частичных агонистов, например, ряда антидепрессантов, приводит к повышенному их связыванию с постсинаптическими рецепторами, то есть к гиперчувствительности последних. А это является причиной снижения их функциональной активности. Следует подчеркнуть, что нейротрансмиттеры обычно реагируют не с одним типом рецепторов, а со всей их системой. Например, серотонин взаимодействует с системой серотониновых рецепторов всех типов: 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3.

Связывание лигандов с рецепторами приводит к включению двух механизмов: открытию или закрытию в нейроне соответствующих ионных каналов и к активации вторичных мессенджеров, которые уже непосредственно «запускают» в нем ферментативные биохимические реакции. В настоящее время к вторичным мессенджерам относят: а) циклические нуклеотиды (цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат), б) ионы кальция (Ca^{2+}) и в) метаболиты фосфолипидов (инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3), дилицерид (ДАГ), арахидоновая кислота). Циклические нуклеотиды, фосфолипиды и пептиды синтезируются в рибосомах нейрона, а ионы кальция транспортируются из его внутриклеточного пространства. На мембранах нейрона находятся специализированные трансмембранные белки, которые формируют ионные каналы для кальция (Ca^{2+}), натрия (Na^{+}), калия (K^{+}) и хлора (Cl^{-}). За счет транспорта последних и происходит изменение трансмембранного потенциала, то есть процессы поляризации и деполяризации клеточной мембраны. Именно с веществами, непосредственно воздействующими на вторичные мессенджеры, в настоящее время связываются перспективы развития нейрофармакологии (Аничков С.В., 1982; Шепердг., 1987; Ашмарин И.П., 1992; Крыжановский Г.Н., 1997; Катцунг Б., 1998; Яничак Ф.Д. с соавт., 1999).

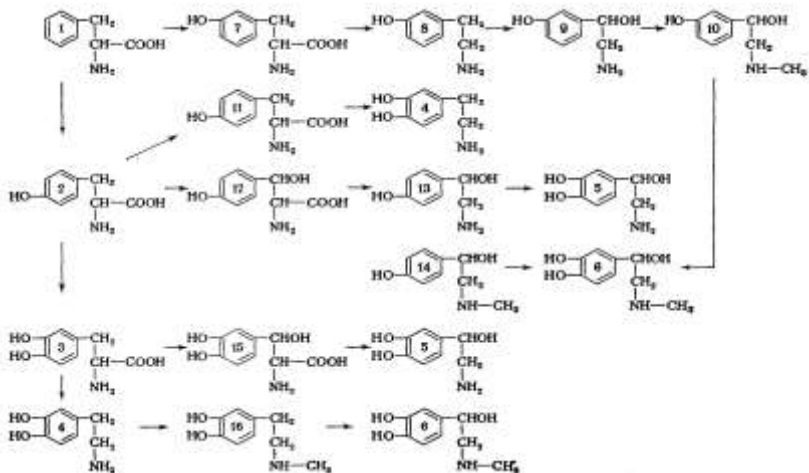
Для осуществления синаптической передачи необходимо, чтобы нейрон осунезировал в достаточном количестве все участвующие в этом процессе медиаторы и модуляторы. Медиаторы синтезируются в пресинаптических терминалях из своих биохимических предшественников, а модуляторы доставляются туда посредством быстрого аксонального транспорта из тела нейрона. Медиаторы накапливаются в т.н. стабильном и лабильном депо, а их высвобождение из депо и включение в синаптическую везикулу потенцируется ионами магния (Mg^{2+}).

Этот процесс происходит за счет специфических белков пресинаптической нейрональной мембраны: синапсина и синаптофизина. Указанные белки потенцируют экзоцитоз и «прикрепляют» синаптический пузырек к пресинаптической нейрональной мембране. Затем медиаторы, диффундируя в синаптическую щель, обратимо связываются с пре- и постсинаптическими рецепторами двух взаимодействующих нейронов, что и является передачей нервного импульса.

Избыток медиатора в синаптической щели удаляется посредством ряда механизмов: 1) диффузии за пределы синаптической щели с помощью переносчика; 2) ферментативного расщепления ИМАО (а в случае иных синапсов КОМТ и другими ферментами); 3) обратного захвата пресинаптическим нейроном (процесс реаптейка). Обратный за-

хват осуществляется так называемыми «имип-раминовыми» рецепторами с помощью $\text{Na}^+/\text{СГ}^+$ -зависимого белка-транспортера серотонина (дофамина, норадреналина, ГАМК, глицина и других нейротрансмиттеров). Кроме того, часть вышедших в синаптическую щель медиаторов связывается с пресинаптическими (ауто-) рецепторами, понижая функциональную активность нейрона. То есть блокада пресинаптических рецепторов вызывает по механизму обратной связи активацию синтеза и выделения нейромедиатора. На этом и основан один из механизмов действия антидепрессантов. Удаление избыточного количества медиатора необходимо потому, что чрезмерная нагрузка постсинаптического рецептора приводит его в неактивное состояние. При этом в неактивное состояние приходят и другие рецепторы, аффинные к иным медиаторам. В этих процессах активное участие принимает тромбин-лизиновая система, обеспечивающая соответствующее состояние коллоидной системы и тем самым проводимость системы.

На постсинаптической мембране медиатор связывается с рецепторами второго типа, сопряженными с 0-белком. Это рецепторы, чувствительные к серотонину, дофамину, норадреналину и эндогенным опиатам. Они отвечают за развитие медленных постсинаптических эффектов. Данные рецепторы запускают систему вторичных мессенджеров (аденилатциклаза, фосфолипаза С, ионы кальция, АТФ, ГТФ), которые активируют разнообразные киназы и ионные каналы. При этом различные рецепторы активируют разные мессенджерные структуры. В частности, рецепторы 5-НТ1 и 5-НТ2 связаны с нуклеотидами, а рецепторы 5-НТ3 взаимодействуют с ионными каналами. Более подробно этот процесс выглядит следующим образом. Например, рецептор 5-НТ1 связан с комплексом 0-белок + ГТФ, который активирует аденилатциклазу, под влиянием чего из цитоплазматической АТФ образуется цАМФ. В свою очередь, цАМФ активирует различные протеинкиназы, которые с помощью АТФ фосфорилируют ряд специфических белков. После этого фосфорилированные белки (ФБ) осуществляют клеточные процессы, обеспечивающие необходимую реакцию нейрона (биосинтез макроэргов, аминокислот, изменение ионного тока). Рецептор 5-НТ2, связанный с комплексом С-белок + ГТФ, активирует мембранную фосфолипазу (ФЛ/). Из последней образуется диацилглицерид (ДАТ), Глутамат, связываясь со своими рецепторами, открывает ионные каналы для кальция и натрия, что приводит к деполяризации пост-синаптического нейрона, вызывая его активацию. ГАМК и глициновые рецепторы открывают каналы для ионов хлора, которые, проникая внутрь клетки, гиперполяризуют ее, то есть тормозят ее активность.



Синтезированные в постсинаптическом нейроне аминокислоты и макроэрги, а также инактивированные ионные каналы при прохождении очередного потенциала действия (нервного импульса) вновь запускают все вышеописанные механизмы. Если же постсинаптические рецепторы заблокированы каким-либо веществом, то вследствие возникшей избыточной концентрации медиатора (механизмы его удаления «не справляются») развивается состояние т.н. гиперчувствительности постсинаптического рецептора. При этом его активность и, следовательно, способность к передаче нервного импульса падает,

Таким образом, в основе процесса межнейрональной передачи нервного импульса лежат сложные биохимические реакции, синхронно или последовательно происходящие в двух взаимодействующих нейронах. Любое их нарушение, в том числе – десинхронизация, может вызвать развитие в организме тех или иных патологических сдвигов, в частности – возникновение депрессивной и другой болезненной психической симптоматики, возникающей при активации гипергликолиза, происходящего на уровне клеток мозгового слоя надпочечников с последующим нарушением образования катехоламинов – адреналин, норадреналин и дофамин. Последние могут рассматриваться как последовательные звенья в ряду превращений аминокислот фенилаланина и тирозина. окисления адреналина и норадреналина.

Рис. 3.5. Биосинтез катехоламинов

Дифференциация адреналина и норадреналина по метильной группе определяется различной реакцией среды: pH 4,6 для окисления адреналина, pH 7,2 – для окисления адреналина и норадреналина.

Регуляция биосинтеза катехоламинов определяется взаимодействием энергетических процессов и направлена на разрыв и синтез связей: C=O – 743 кДж/моль с⁻¹; C-N – 412 кДж/моль с⁻¹; C-O – 310

кДжмоль с⁻¹; C-C – 348 кДжмоль с⁻¹; H-O – 463 кДжмоль с⁻¹, а также энтальпии реакции $CH_2 = CH_2 + H_2O \rightarrow C_2H_5OH$. Стандартная энтальпия реакции равна -44 кДжмоль с⁻¹. Реакция образования воды из гидроксония и гидроксида (реакции нейтрализации равна - 56,7 кДжмоль с⁻¹). Генерация супероксидных радикалов происходит под воздействием альдегиддегидрогеназ. Компенсация этих эффектов достигается системой антирадикальной и антиперекисной защиты организма. В этой системе ведущую роль играет супероксиддисмутаза, фермент, катализирующий реакцию образования из супероксидных анионов перекиси водорода и триплетного кислорода. Эти токсические эффекта перекиси водорода предупреждаются ферментными системами глутатионпероксидазы, разлагающими перекись водорода для окисления глутатиона.

По всей вероятности эти клиничко-биохимические особенности токсического действия перекиси водорода определяются нарушениями функционирования печени, где под влиянием НАД зависимой альдегиддегидрогеназы ацетальальдегид окисляется до ацетата, и таким образом включается фонд двууглеродных остатков и через коэнзим. В метаболизируются до углекислоты и воды. Эти процессы взаимосвязаны с деятельностью почек, определяющих содержание 11-оксикортикостероидов. Взаимодействие энтальпии реакции обусловленных преобразованием связей реакции нейтрализации этилена до этанола (стандартная энтальпия реакции равна – 44кДжмоль с⁻¹; стандартная энтальпия реакции образования воды из гидроксония и гидроксида – реакции нейтрализации равна -56,7кДжмоль с⁻¹), по отношению к значениям $H(x)$ – отношение суммы показателей сонных артерий к абдоминальной, $H(y)$ - отношение показателей подмышечных областей к $Tab\delta$, $H(xy)$ – сумма $H(x)+H(y)$, $T(xy)$ определяют содержание 11 оксикортикостероидов.

Таблица 3-16

Содержание 11-оксикортикостероидов ((11-ОКС), гидрокортизона, кортикостерона, их свободных и связанных с белком форм в крови у обследованных (в мкг/100 мл) расчетным методом на основе учета стандартных энтальпий образования воды и температурных показателей

	Формы гормона	11-оксикортикостероиды		Гидрокортизон		Кортикостерон	
		М±m	Р	М±m	Р	М±m	Р
Физический покой	Суммарная	17,0±1,5		14,2±1,0		3,0±0,9	
	Связанная	15,8±1,3		12,8±1,0		2,5±0,5	

	Формы гормона	11- оксикортикостероиды		Гидрокортизон		Кортикостерон	
	Свободная	1,9±0,4		1,2±0,2		0,5±0,3	
Умеренная нагрузка	Суммарная	23,0±2,1	>0,2	14,0±3,7	>0,5	4,4±0,5	>0,5
	Связанная	19,8±2,5	>0,5	15,0±3,2	>0,5	3,2±0,9	>0,5
	Свободная	3,2±0,6	<0,01	1,9±0,6	>0,5	1,2±0,4	>0,5
Отдых	Суммарная	22,2±0,9	<0,001	17,4±0,8	<0,01	3,7±0,4	>0,5
	Связанная	18,0±0,7	<0,05	15,4±0,8	<0,01	2,8±0,3	>0,5
	Свободная	4,5±0,6	<0,01	1,9±0,4	>0,5	1,2±0,5	>0,5
Механическая нагрузка	Суммарная	24,8±1,7	<0,001	15,0±1,7	>0,5	9,5±5,8	
	Связанная	20,2±1,7	<0,01	13,1±3,2	>0,5	7,1±5,1	
	Свободная	4,5±1,2	<0,01	1,7±0,5	>0,5	2,3±1,0	

Эти энергетические превращения связей определяют биохимические превращения фенилаланина, тирозина, дофамина и взаимосвязаны с концентрацией минералокортикоидов.

Последние же модулирует активность ионных каналов. Изменение концентрации кальция в нейроне осуществляется встроенной в клеточную мембрану, выполняющей функцию Ca^{2+}/Mq^{+} насоса.

Кроме рецепторов, сопряженных с 0-белком, существуют postsинаптические рецепторы первого типа – каналобразующие. Такие рецепторы опосредуют быстрые postsинаптические эффекты. К ним относятся рецепторы к глутамату, ГАМК, глицину, которые реализуются серотонинэргической системой. (Рис. 3.6.)

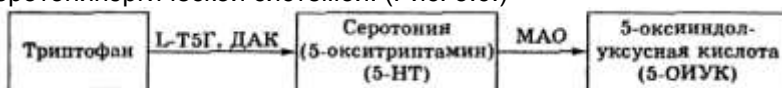


Рис. 3.6. Основные пути биосинтеза и превращения серотонина

На рисунке обозначены ферменты, действующие на этапах обмена:

Г.-Т5Г – триптофан-5-гидроксилаза, ДАК – декарбоксилаза ароматических кислот, MAO – моноаминоксидаза.

1. Дофаминергическая система. Дофамин является медиатором смешанного действия. Активация дофаминергической системы может привести к возникновению шизофреноподобной симптоматики. В дофаминергической системе выделяют следующие подсистемы (тракты): нигростриатный, мезокортикальный, мезолимбический, тубероинфундибулярный, инцерегипоталамический, дисцефалоспинальный. Помимо того, к ней относятся еще и существующий относительно автономно ретикулярный тракт и диффузно расположенные дофаминергические клетки. Самой мощной из дофаминергических подсистем мозга

является нигростриатная, нейроны которой выделяют около 80% мозгового дофамина. В настоящее время описано пять типов дофаминовых рецепторов, основными из которых являются Ш и 02-рецепторы. Дофаминовые рецепторы главным образом располагаются на постсинаптической мембране. Однако существуют и пресинаптические 01-рецепторы (ауторецепторы), которые регулируют синтез и выделение дофамина. Причем их стимуляция приводит к снижению активности дофаминовых нейронов. К Ш-рецепторам функционально и структурно близки 05-рецепторы, а дофаминовые рецепторы Т)3 и 04 близки к рецепторам второго типа — В2. Отмечен избыток дофамина у больных шизофренией и депрессиями, а его недостаток — у больных эпилепсией, у лиц с явлениями паркинсонизма, а также нейролептического-го экстрапирамидного синдрома.

2. Норадренергическая система. Норадреналин также относится к медиаторам смешанного действия. Он оказывает возбуждающее влияние на ос-рецепторы и тормозное — на р-рецепторы. Дисбаланс данной системы приводит к психомоторной заторможенности. Клетки норадренергической системы широко распространены в головном мозге и охватывают практически все его отделы. Выделяют а1, о2 и 31,32-рецепторы. Первые располагаются в нейронах, а вторые — на клетках глии и капилляров. Дефицит норадреналина характерен для многих больных депрессиями, а также для пациентов, страдающих шизофренией и эпилепсией.

3. Серотонинергическая система. Медиатором данной системы является серотонин, он же — 5-окситриптан (5-НТ). Серотонин, так же как дофамин и норадреналин, является медиатором смешанного действия. Активация серотонинергической системы вызывает антидепрессивное и анксиолитическое действие. Аксоны серотонинергических клеток расположены по всей поверхности коры больших полушарий головного мозга. В ядрах шва серотонинергические нейроны контактируют с ГАМК-ергической системой. В настоящее время выделено 10 типов серотонинергических рецепторов, наиболее изученными из которых являются 5-НТ1,5-НТ2 и 5-НТ3-рецепторы. Дефицит серотонина отмечен у больных депрессиями, тревожными и другими коморбидными расстройствами, шизофренией и эпилепсией.

4. Холинергическая система. Ацетилхолин является стимулирующим медиатором т.н. интернейронов. Он широко представлен в головном мозге и обеспечивает передачу возбуждающего воздействия ствола мозга на кору больших полушарий. Кроме того, ацетилхолин выступает функциональным антагонистом дофамина. Нарушение его обмена выявлено при ряде психических расстройств, в частности — при болезни Альцгеймера.

5. ГАМК-ергическая система. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, оказывающая ингибирующее (тормозное) действие. ГАМК тесно связана с системами глицина и дофамина. Через глицин ГАМК оказывает тормозящее действие на спинной мозг, а через дофамин вызывает седативный, снотворный и анксиолитический эффекты. Кроме того, опосредованно через систему ацетилхолина, ГАМК оказывает миорелаксирующее и противосудорожное действие. Дефицит ГАМК обнаружен у больных эпилепсией, шизофренией, депрессивными и тревожными расстройствами.

6. Система возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата). Глутамат и аспарат — основные возбуждающие медиаторы в ЦНС. А-глутамат к тому же является самым распространенным нейромедиатором и предшественником ГАМК. Рецепторы возбуждающих аминокислот идентифицированы как ММСА-рецепторы, и их блокада приводит к формированию психотических состояний. Выявлен их избыток у больных эпилепсией и хореей Гентингтона.

7. Система гистамина. До последнего времени оставались сомнения в отношении принадлежности гистамина к нейромедиаторам. Но сейчас это признано, хотя гистаминовая нейромедиаторная система еще недостаточно изучена. Отмечен избыток гистамина у ряда больных депрессиями.

8. Система глицина. Глицин является основным тормозным медиатором спинного мозга, но определенная роль в возникновении психотических и тревожных состояний отводится нарушениям обмена этого нейромедиатора.

9. Система нейропептидов. В настоящее время к нейропептидам относят эндогенные опиоиды, субстанцию Р и пр. Эндогенными опиоидами являются а, Р, у-эндорфины, метионин-эндорфин, лейкин-эндорфин, энкефалин, динорфин. Их рецепторы уже идентифицированы, но роль однозначно не определена. С активацией (а- и о-рецепторов) связывают анальгезирующее действие, а с активацией к-рецепторов связывают возникновение галлюцинаций и дисфорий. На протяжении последних двух десятилетий внимание исследователей привлекают нейропептиды, которые служат основой межклеточных взаимодействий различной модальности, выступая в роли нейромодуляторов, нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и переносчиков информации между нервными клетками.

10. Система карболинов. Данная система в настоящее время изучается очень интенсивно. Частично идентифицированы ее рецепторы и установлена тормозная функция в ЦНС. Карболины называют еще эндозапинами или эндогенными бензодиазепинами. Некоторые исследователи относят данные медиаторы к системе нейропептидов. Отме-

чен избыток карболинов у ряда больных с тревожными расстройствами.

Изменения в системе преобразования аминокислот и минералокортикоидов определяются функциями переноса кислорода из легочных капилляров в ткани и переноса углекислоты в обратном направлении. Движущей силой при этом является работа левого сердца, которая обеспечивается соответствующей температурой, обеспечивающей нормальную диффузионную способность капиллярно-тканевой мембраны. При нарушении этих механизмов возникают изменения в доставке к митохондриям субстратов биологического окисления (такими субстратами для гидрогеназ являются аминокислоты, жирные кислоты, моносахариды и другие простые вещества, возникающие в желудочно-кишечном тракте печени). Возникающие ферментные нарушения можно разделить на пять типов: 1) нарушение биологического окисления; 2) нарушение свободного использования энергии (свободного окисления); 3) нарушение окислительного фосфорилирования; 4) нарушение декарбоксилирования; 5) нарушение освобождения энергии из АТФ, приводящего к изменениям синтеза кортикостероидов и к повышенному выделению теплоты с возникновением энергетического голодания клетки.

Большое значение в ходе реакций биологического окисления имеют временные параметры взаимосвязей, отражающие динамику температурных показателей между сонными артериями и абдоминальной областью. По этим временным параметрам производилась косвенная оценка качественного обмена информации между лимбико-ретикулярным комплексом и желудочно-кишечным трактом. (табл. 3-17).

Таблица 3-17
Средние временные параметры обмена информации между ЛРК и ЖКТ

N(x)	N(y)	Латентный период (мсек.)	Амплитуда (мкв)		Длительность (мсек.)	
			Положительная фаза	Отрицательная фаза	Положительная фаза	Отрицательная фаза
1,890	2,887	22±2,6	48±8,0	102±20,9	20±1,6	29±2,2
2,804	2,695	22±2,2	59±11,7	108±14,7	25±3,9	26±4,8
2,802	2,710	21±2,3	51±10,6	75±11,3	22±2,1	25±3,4
2,488	2,688	24±1,6	57±10,0	60±12,1	25±2,8	29±6,2
2,446	2,875	25±3,8	83±17,0	61±10,6	27±6,0	27±5,0
2,535	2,724	26±2,6	77±15,1	98±28,1	27±4,0	31±2,3
1,916	2,253	16±4,5	61±18,3	130±9,0	20±3,6	20±3,6
1,868	2,861	12±0,7	42±6,8	120±15,8	17±2,1	45±10,5
1,857	2,494	11±0,6	97±8,9	81±19,4	25±1,8	59±7,5
1,846	2,448	11±0,5	116±14,5	116±17,8	26±1,8	71±4,7

Временные параметры зависели от значений базовой формулы и показателей:

$$m\text{моль} / л = \frac{\sum \text{энталпий реакций}}{\sum \text{энталпий воды и этанола}} \cdot \frac{CN - CO_2}{CO_2} \cdot \frac{C CO_2}{C_{и.г.}}, \quad (3.20)$$

взятых по отношению к сумме показателей всех исследуемых точек. Изменение временных параметров приводит к изменениям активности ферментов, локализованных в печени, сердечной мышце, скелетной мускулатуре, в эритроцитах. В ходе этих реакций, обусловленных взаимодействием аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы образуются средние значения минутного объема кровообращения, минутного объема дыхания с образованием аммиака. Последний образуется в результате дезаминирования аминокислот в тканях, кишечнике, дезаминирования аминов, при распаде азотистых (пуриновых и пиримидиновых) оснований. Последние взаимосвязаны с пигментами крови. Билирубин образуется при распаде гемопротеидов, большая часть которых приходится на долю гемоглобина. Нормальные величины: 8,5-20,5 мкмоль/л.

Аминотрансферазы играют центральную роль в скорости реакций, путем обмена белков и взаимосвязи с обменом углеводов. Небелковой частью этих ферментов является витамин В₆ (фосфопиридоксаль). Избирательная тканевая специализация позволяет считать их маркерными ферментами – АлАТ – для печени, АсАТ – для миокарда.

Особенностью этих реакций является то, что для их оценки применимы четыре типа органических реакций: замещение, присоединение, отщепление, перегруппировка. В ходе этих реакций используются два типа разрыва связи: гомолитический разрыв опосредует образование свободных радикалов (ацетальальдегид). Последний очень реакционный и вызывает гетеролитический разрыв связей. При этом этот разрыв осуществляется так, что электронная пара создается из атомов с превращением их в анионы. Восстановителями при этих реакциях являются металлы, которые при взаимодействии с водой являются источниками водорода. Данные бурно протекающей реакции с образованием водорода имеют важное значение для функционирования трансмембранных белков и образования ионных каналов для азота, калия, кальция, хлора. За счет транспорта последних происходит трансмембранная поляризация и деполяризация клетки, таким образом формируется трансмембранный потенциал и регуляция цАМФ и

цГМФ. Последние определяют взаимодействие организма и внешней среды путем оптимизации гемодинамики и метаболизма, взаимосвязанных преобразованием энергии Гибса (Рис. 3.7.)

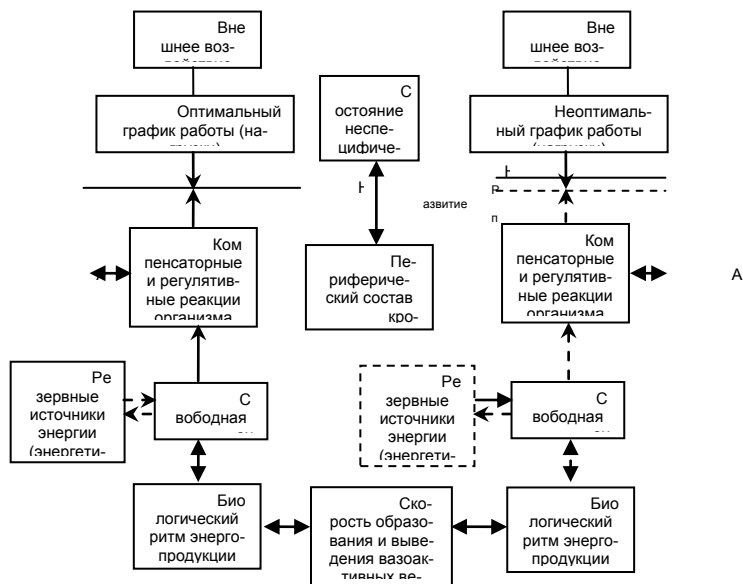


Рис. 3.7. Принципиальная схема нарушений гомеостаза в зависимости от потребления кислорода

Энергетические преобразования связаны с регуляцией тромбин-плазминовой системы, определяющей скорость окислительно-восстановительных процессов с помощью активации гемоглобина и микрофлоры. Наиболее вероятным нуклеофильным агентом являются атомы азота имидазольного кольца гистидина, триптофана и тирозина. Предполагается, что в качестве катализатора в этой реакции выступит Fe. Особенностью этих реакций является то, что среди их продуктов образуются не только конечные вещества, но и свободные радикалы, которые вовлекают в процесс новые молекулы субстрата, что создает более или менее длинную цепь повторяющихся циклов, выражающихся в образовании фибрина и плазмينا с участием газа.

$$W_p = - P_{ex} \Delta V = - P_{ex} \cdot V_{газ}. \quad (3.21.)$$

Эти реакции осуществляются под контролем центрального управления неспецифических лимбикоретикулярных систем головного мозга и обеспечивают контроль системы химической реакции (изменение энергии Гиббса в реакции $\Delta G_{\text{рц}}$). Эти реакции обусловлены энергией перехода n_x молей вещества от существующей концентрации к равновесной с фазовыми переходами вещества. Рассматриваемую реакцию можно разбить на три стадии:

$aA + bB$	ΔG_1 ↔	$aA + bB$	ΔG_2 ↔	$cC + dC$	ΔG_3 ↔	$cC + dC$
Исходные концентр.		Равновесные концентр.		Равновесные концентр.		Исходные концентр.

В этом случае энергию Гиббса можно записать для каждой стадии:

$$\Delta G_1 = \sum \Delta G_{\text{осм}}(\text{реагенты}) = -\sum v_i RT \ln \frac{Cx_i}{[X]_i} \quad (3.22.)$$

При условии термического и механического равновесий система находится при постоянном давлении и температуре. Тогда термодинамическим потенциалом в этой системе является энергия Гиббса. Если в системе происходит перемещение некоторого количества dn_i компонента Y_i из фазы α в фазу β , то изменение энергии каждой фазы таково:

$$dG(\alpha) = -\mu(\alpha)dn_i, \quad dG(\beta) = \mu(\beta)dn_i \quad (3.23.)$$

Эти процессы обеспечиваются в организме взаимодействием комплекса эритроцит-гемоглобин и минеральными компонентами с определенным молярным весом: калий ; натрий ; аммиак, хлор, сернистые соединения. Компоненты реакций формируют продукты реакций в зависимости от температур и органа, обеспечивающего фазовые переходы вещества. Фазовые переходы вещества взаимосвязаны с изотермическим расширением газа от V_1 до V_2 при температуре T_1 ; поглощается теплота Q_1 ; адиабатическим расширением от V_2 до V_3 (при этом $Q = 0$, а температура снижается от T_1 до T_2); изотермическим сжатием от V_3 до V_4 при температуре T_2 ; отдается теплота Q_2 ; адиабатическим сжатием от V_4 до V_1 (вновь $Q = 0$, а температура увеличивается до T_1). Эти процессы регистрируются путем снятия числовых показателей температур в активных точках, времени их стабилизации, асимметрией их.

При этом взаимоотношения организма и внешней среды регулируются отдачей тепла в окружающую атмосферу около 250кДж/час,

возникающий в результате преобразований химических связей субстратов и продуктов реакций азотсодержащих аминокислот.



Рис. 3.8.

На рисунке 3.8. обозначены ферменты, действующие на отдельных этапах обмена: ТГ — тирозингидроксилаза, ДАК — декарбоксилаза ароматических кислот, ДОБГ — дофамин-β-гидроксилаза, МАО — моно-аминоксидаза, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), АДГ — алкогольдегидрогеназа.

Алкогольдегидрогеназа, вступая в реакции с карбонильной группировкой ацетальдегида, легко участвует в различного рода ферментативных процессах – взаимодействие с аминогруппами, участие в реакциях дисмутации и альдольной конденсации. Специфическое подавление ацетальдегидом окисления в митохондриях глутамата и α-кетоглутарата свидетельствует о том, что функционирование цепи переноса электронов нарушается при этом на уровне НАДН-убихиноноксидоредуктазы.

Ход биохимических реакций взаимосвязан с морфологическими изменениями сегментарной вегетативной нервной системы, определяемыми соотношением эрго и трофотропных функций надсегментарных регуляторных механизмов ЛРК. К ним относятся супраоптическое, паравентрикулярное и мелкоклеточное ядра серого бугра. В супраоптическом и паравентрикулярном ядрах образуется антидиуретический гормон (АДГ), спускающийся по аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза. В нейронах гипоталамуса образуются релизинг-факторы, которые, попадая в аденогипофиз, регулируют сек-

рецию тройных гормонов: адренокортикотропного (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулинстимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ). Зонами образования реализующих факторов для АКТГ и ТТГ являются ядра переднего отдела срединного возвышения и преоптической области, а для ГТГ – задние отделы серого бугра.

Изменения хода биохимических реакций приводят к изменениям кровообращения практически во всех органах, что проявляется в синтезе биогенных аминов и пептидных гормонов, приводящих к изменениям pH среды и составу бактериальной флоры кишечника. Нарушения микроэкологии кишечника в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов организма (А.Л.Верткин и соавторы, 1998г.), обуславливают нарушения соотношения анаэробов и аэробов (в норме 1000к 1). При этом клиника вегетососудистых состояний часто связана с изменениями микрофлоры пищеварительного тракта (ротовая полость – $10^7 - 10^{10}$; видовой состав – лактобактерии, стафилококки, фузобактерии; желудок – $10^2 - 10^7$; видовой состав – лактобактерии, дрожжи и бактериоиды; двенадцатиперстная и тощая кишка – $10^4 - 10^5$; видовой состав – лактобактерии, энтерококки, дрожжи, грибы; подвздошная кишка – $10^2 - 10^8$; видовой состав – энтеробактерии, стрептококки, стафилококки; толстая кишка – от $1 - 5 \cdot 10^{11}$; видовой состав – преобладают анаэробные виды бифидобактерий, лактобактерий.) (А.Я.Веселов, 1988г.).

Изменения количественного состава микрофлоры кишечника приводят к изменениям pH среды толстой кишки выше 6 (норма 5,3 – 5,8), что способствует размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника. Изменения pH среды кишечника снижает иммунологическую резистентность организма, угнетает функцию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, активность интерферона. Помимо этого, снижается синтез биологически активных веществ, положительно влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистую систему и систему кроветворения. Изменения pH среды желудочно-кишечного тракта определяют метаболизм холестерина и желчных кислот, которые замедляют всасывание воды и таким образом изменяют количественные показатели тромбин-плазминовой системы – реологию крови.

Глава 4

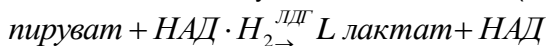
РЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВотоКА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПАТОФИЗИОЛОГИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНООСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ – ИНИЦИИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ИЗМЕНЕНИЯ ХОДА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ТРОМБИН-ПЛАЗМИНОВОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Этиопатогенетические факторы нарушений мозгового кровообращения, связанные с расстройством гемостаза

Известно, что адаптация человека к новым климато-географическим условиям, физическим напряжениям протекает с активацией ПОЛ. Однако срыв механизмов контроля оптимального уровня ПОЛ, его значительное усиление ведут к накоплению продуктов ПОЛ, снижению резервных возможностей антиоксидантной системы и повреждению клеток. Активация ПОЛ является общим звеном стрессорного влияния.(7, 20, 21, 38, 39, 40, 61, 64, 69, 73, 85, 95, 96, 106, 110, 116, 121).

К этиопатогенетическим факторам, участвующим в регуляции мозгового кровообращения, в первую очередь необходимо отнести гемовые ферменты, расщепляющие пероксид водорода на кислород и воду. К регуляторным механизмам активности этих ферментов относятся: факторы внешней среды, прежде всего ее газовый состав, кровь и органы системы кровообращения: сердце, легкие, печень, почки, желудочно-кишечный тракт, содержащие тромбооксан и глутатион. Вышеперечисленные органы объединены в системные механизмы управления кровообращением – гипоталамо-гипофизарную, гипоталамо-надпочечниковую, продолговатого мозга с автоматической деятельностью дыхательного центра и регуляции кровообращения, локализирующуюся в стволовых формациях. Перечисленные структурно-функциональные системы посредством эрготрофотропной функции ВНС, которая включает симпато-адреномедуллярную (САС) и гипофизарно-адренокортикальную систему (ГАС), дополняющие друг друга синтезом аскарбиновой кислоты и под воздействием меняющегося температурного режима изменяют биохимическую регуляцию активности ферментов и образование вазоактивных веществ (калликриин-

кининовая система, ПРФ) - регуляторов ПОЛ и АОС. При этом как ферменты, так и вазоактивные вещества возникают в ходе реакции взаимодействия крови клеток, интерстициального пространства, безазотистых соединений (Н, С, О) с образованием газообразных веществ типа оксидозота (NO), азота. Этот процесс регулируется активностью образования аминотрансфераз – ферментов, катализирующих межмолекулярный перенос аминокрупп между аминокислотами и кетокислотами. Ход реакций при этом следующий: L-аспарагиновая кислота → α-кетоглутаровая кислота → щавелево-уксусная кислота → глутаминовая кислота. В результате переаминирования, происходящего под действием АЛТ образуется пировиноградная кислота, являющаяся одним из центральных метаболитов углеводного обмена. Последняя под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) восстанавливается в молочную кислоту. При этом происходит окисление восстановленного никотинамидадининуклеотида (НАД · Н₂):



Равновесие этой реакции происходит при рН 6,9, когда превращение НАД·Н₂ в НАД эквимолярно превращению пирувата в лактат. (94, 95, 96, 121, 124, 127, 139, 151, 153, 162, 185, 187). При этом по изменению оптической плотности реакционной смеси при длине волны 340 нм, зависимой от хода фотохимических реакций гемоглобина и динамикой температурных показателей активных точек, можно судить об убыли НАД·Н₂ и, следовательно, о концентрации пировиноградной кислоты. Количество пировиноградной кислоты в крови рассчитывается по формуле:

$$\left(\frac{E_1 - E_2}{\rho_m}\right) \cdot 1525 \rightarrow d \cdot \text{эритроцита} \cdot 30000 \cdot \text{АтмД} - \sum T n_1 \dots n_5 \text{мкмоль пирувата} / \text{л}$$

в норме 89,1 ± 6,29мкмоль пируват/л, где E₁ – сумма температурных показателей областей бифуркации сонных артерий слева и справа; E₂ – показатель температур абдоминальной области; ρ_м – плотность мочи;

$$1525 \rightarrow d \cdot \text{эритроцита} \cdot 30000 \cdot \text{АтмД} - \sum T n_1 \dots n_5 \text{мкмоль пирувата} / \text{л}$$

$\sum T n_1 \dots n_5$ – температурные показатели всех пяти точек (сонная артерия слева и справа, подмышечная артерия слева и справа, пупочная область). (155 – 157).

Закономерности, определяющие ход вышеуказанных реакций, взаимосвязаны с циркуляторным обеспечением деятельности энергетического уровня деятельности центральной нервной системы (эрготрофотропной функции ее, определяемой состоянием кровообращения лимбико-ретикулярного комплекса и гипофизарно-надпочечниковой системы). Эти процессы занимают особое положение в регуляции органного кровообращения кардио-пульмональной системы и желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено, прежде всего, зависимостью сосудистой системы головного мозга от скорости образования и доставки кислорода, а также его потребления для организма в целом. От качества и надежности регуляции средней скорости образования транспорта кислорода и его потребления зависит функциональное состояние центральной нервной системы. При этом ход биохимических реакций связан с клеточным составом крови, её реологическим состоянием, обеспечивающим непрерывность и интенсивность притока питательных веществ, а взаимодействие лимбико-ретикулярного комплекса и гипофизарно-надпочечниковой системы обеспечивают удаление продуктов обмена. Взаимодействие этих биохимических процессов (синтеза и распада) обеспечивается соотношением объемов и давлений жидких сред (кровь, спинномозговая жидкость), а также фазовых переходов вещества из газообразного в жидкое, кристаллическое, непрерывно происходящих в системе кровообращения внутренних органов и головного мозга, с образованием ПРФ, определяющего состояние активности тромбин-плазминовой системы. Особое значение в этих механизмах регуляции приобретают рефлекссы из синокаротидной зоны – регуляторов взаимодействия артериального давления и кровообращения головного мозга (при повышении общего артериального давления понижается давление в мозговых сосудах). При этом хемо- и терморецепторные импульсы, идущие из области каротидного синуса, вызывают прессорные и депрессорные реакции, обусловленные изменением концентрации углекислоты и снижением потребления кислорода. Эти изменения сопровождаются вовлечением в регуляторный процесс периферического звена САС. Исполнительным механизмом при этом является медуллярный слой надпочечников, который в течение нескольких секунд способен выбросить в кровь адреналин и норадреналин в количествах, в десятки раз больших, чем в покое. Катехоламины выделяются также на окончаниях симпатических нервов, которые плотно оплетают гладкие мышцы кровеносных сосудов сердца, почек, органов желудочно-кишечного тракта, легких и головного мозга.

4.2. Морфофункциональные особенности системы мозгового кровообращения

Васкуляризация головного мозга осуществляется по четырем магистральным сосудам (двум внутренним сонным и двум позвоночным артериям), а отток крови — по двум коллекторным сосудам (яремные вены). Магистральные артерии на основании черепа сливаются в обширный анастомоз - *виллизиев круг*, откуда отходят артерии, снабжающие кровью ткань головного мозга, а вены образуют систему синусов, куда впадают венозные сосуды, отводящие кровь от головного мозга. При входе в полость черепа магистральные артерии образуют двойные изгибы - сифоны, которые частично сглаживают пульсовые колебания артериального давления. Множественность и анастомозирование магистральных сосудов головного мозга обуславливают высокую надежность системы в целом. Действительно, исключение одной из магистральных артерий или коллекторных вен головного мозга, как правило, не сказывается на его кровоснабжении, но кровь, приносимая по разным артериям, не смешивается в сосудах виллизиева круга, так что к определенным зонам головного мозга кровь поступает из определенных магистральных артерий. (33, 36, 41, 43, 49, 61, 101, 122, 175, 176, 206, 336, 338).

От виллизиева круга отходят три пары крупных артериальных стволов - передние, средние и задние артерии головного мозга, которые, ветвясь, идут в дорзальном направлении и образуют сеть питательных сосудов, находящихся на его поверхности. Эта сеть вместе с пиальными венами и соединительнотканными волокнами, оплетающими кровеносные сосуды, образует мягкую мозговую оболочку. Пиальные сосуды, соединяясь друг с другом, образуют многочисленные анастомозы не только в системе одной из крупных артерий головного мозга, но и между ответвлениями разных артерий, что создает возможность для коллатерального кровотока и способствует надежности кровоснабжения. Отдельные, относительно крупные артериальные стволы проникают в глубь головного мозга, питая кровью сосудистые сплетения его желудочков.

От пиальных артерий берут начало более мелкие артерии, которые, как правило, под прямым углом проникают в ткань головного мозга, где, ветвясь вплоть до прекапиллярных артерий, снабжают кровью нервную ткань. Конечным итогом ветвления этих артерий является сеть капилляров (их число достигает до 15×10^7 на 100 г ткани). Капилляры головного мозга, соединяясь, переходят в радиальные вены, которые выходят на поверхность, образуя сеть хорошо анастомозирующих питательных вен. Последние, сливаясь, впадают в синусы полос-

ти черепа с жесткими стенками, что важно в функциональном плане, так как предотвращает возможность их сжатия. Далее кровь отводится двумя коллекторными венами от черепа.

Кровоток в сосудистой системе головного мозга составляет 43-67 мл/мин/100г. У детей значения кровотока выше на 50 – 60%, а у лиц в возрасте более 70 лет – снижение в среднем на 20%. При разных состояниях организма изменения суммарного мозгового кровотока практически не выходят за пределы его колебаний в нормальных условиях, что отличает его от динамики кровотока в других органах. При наркозе и гипотермии местный мозговой кровоток существенно уменьшается. Скорость движения крови (около 500мкм/с) может колебаться в широких пределах, вплоть до изменения ее направления, время пребывания крови в капиллярах — около 1сек.

Сосудистая система головного мозга находится в тесном контакте с цереброспинальной жидкостью полостей черепа и позвоночного столба. Основные принципы этого контакта сводятся к регуляции фазовых состояний вещества (PVT), что обеспечивает постоянство объема артериально-венозной крови и спинномозговой жидкости в полости черепа, возможности перетока спинномозговой жидкости между краниальной и спинальной полостями через отверстия малого размера. Рост кровенаполнения полости черепа может сопровождаться как увеличением мозгового кровотока, так и его уменьшением в зависимости от причин, вызывающих приток объема крови. Повышение внутричерепного давления (в норме у лежащего человека – 7,5-14мм рт. ст.) также в зависимости от причин, вызывающих его, может сопровождаться увеличением или уменьшением мозгового кровотока.

Кровоток через сосудистую систему головного мозга определяется не только средним уровнем артериального давления, но и его пульсовыми колебаниями. Пульсации, увеличивая объем мозговых артерий в период систолы, передаются через спинномозговую жидкость на венозную систему и, сжимая ее, способствуют оттоку крови от черепа при отсутствии пульсации в мелких артериях и капиллярах.

Особенности взаимосвязей объемов и давлений жидких сред в закрытой полости черепа определяют одно из важных в функциональном плане свойств – независимость (в некоторых пределах) гидравлического сопротивления сосудистой системы головного мозга от изменений давления в артериях головного мозга. (36, 41, 45, 54, 56, 95, 110, 122, 129, 139, 150, 153, 179, 187, 206, 215).

Суммарный кровоток в головном мозге остается практически неизменным при различных условиях, вызывающих нарушения притока и оттока крови от черепа. Так, неизменность кровотока через головной мозг в целом наблюдается в нормальных физиологических условиях

при колебаниях среднего значения артериального давления от 80 до 160мм рт. ст.

Из множества существующих представлений о механизмах ауто-регуляции кровотока головного мозга можно выделить несколько: концепцию тканевого давления, миогенную, метаболическую и нейрогенную.

Логично предположить, что регулирование мозгового кровотока является сложным многосвязанным и многоуровневым процессом, обеспечивающим , постоянство внутренней среды организма посредством регуляции перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты, возникающей в результате изменений активности тромбин-лизиновой системы, связанной с клеточным составом крови и соответствующими температурными характеристиками, обеспечивающими ход биохимических реакций с активным участием САС и ГАС. При этом периферическим звеном ГАС является кора надпочечников, секретирующая целый спектр стероидных гормонов, которые регулируют водно-солевой гомеостаз.

4.3. Значение свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной недостаточности в патогенезе нарушений гемостаза в центральной нервной системе

Роль ПОЛ в реакциях микроциркуляторного гемостаза изучена сравнительно недавно (О.Н.Воскресенский и соавт., 1967г.; В.П.Мищенко и соавт., 1973г., 1995г., и др.). Известно, что последствия нарушения регуляции ПОЛ драматичны не только для мембраны, но и для клетки в целом. Установлено, что вклад нарушений регуляции ПОЛ в общую картину заболеваний зависит от вида патогенного фактора и структурно-функциональных особенностей тканей-мишеней. Одной из наиболее чувствительных тканей в этом отношении является нервная (3, 20, 21, 23, 26, 40, 41, 43, 45, 47, 51, 57, 61).

Свободнорадикальное ПОЛ ограничивается антиоксидантной защитой, соотношение состояний этих процессов описывается как антиоксидантный статус. Свободнорадикальное окисление инициируется активными формами кислорода (А.Н.Осипов и соавт., 1990г.), которые внутриклеточно возникают в сфере окислительных реакций как «брак» работы ферментов, которые целенаправленно экстрацеллюлярно продуцируются некоторыми формами лейкоцитов (О.И.Цебржинский, 1992г.). Существенным дополнением в продукцию активных форм кислорода является изменение микроциркуляции: усиление ее увеличивает парциальное давление кислорода (А.М.Герасимов и соавт.,

1986г.), что стимулирует окислительные процессы и возможность встречи металлоионов сменной валентности (железо, медь, марганец, молибден) с НАДФН, аскорбиновой кислотой и кислородом. Ее ослабление приводит к развитию гипоксии и ишемии и поэтому при наличии небольшой концентрации кислорода активируется ПОЛ (М.В.Биленко, 1982г., 1989г.).

Активные формы кислорода представлены синглетным супероксиданион-радикалом, пероксидом водорода и гидроксил-радикалом, которые образуются в процессе последовательного (четырёхстадийного) восстановления кислорода.

Учитывая, что головной мозг потребляет до 25 % кислорода потребляемого организмом, который образуется в результате биохимических реакций из субстратов, доставляемых в него кровью. При этом ход биохимических реакций (преобразование связей) находятся под контролем САС и ГАС. Центральные нейроэндокринные звенья САС и ГАС представлены с одной стороны внутримозговыми катехоламинэргическими структурами, а с другой стороны – нейросекреторными гипоталамическими центрами. Их содружество реализуется в кровоснабжении нервной ткани. При этом кровоснабжение головного мозга и его подкорковых структур есть важнейшая форма единства структуры и функции. Можно полагать, что изменения перекисидации в крови нарушают стационарный уровень его кровоснабжения.

Если возникновение активных форм кислорода в эритроцитах (например, при метгемоглобинемии) – стохастический процесс, то генерация активных форм кислорода лейкоцитами (нейтрофильными гранулоцитами, некоторыми макрофагами) - процесс, направленный на элиминацию посторонних или отмерших клеток в организме, который создает условия для фагоцитоза. Этот процесс имеет достаточно строгую физиологическую регуляцию (О.И.Цебржинский, 1992г.), появление которой способствует всплеску ПОЛ. Наиболее важным является процесс дыхательного взрыва нейтрофильных гранулоцитов при воспалении (Р.И.Бахов и соавт., 1987г.; В.Ю.Куликов и соавт., 1988г.; Д.Н.Маянский, 1991г.). Влияние на нейтрофильные гранулоциты некоторых метаболитов и биорегуляторов способствует стационарному фоновому значению активности нейтрофильных гранулоцитов и уровню перекисидации в крови.

Активные формы кислорода являются пусковым фактором ПОЛ биополимеров. В первую очередь перекисидации подвергаются ненасыщенные липиды мембран. Кроме того, в этот процесс вовлекаются белки, углеводы, нуклеиновые кислоты. При этом нарушается структура и функция мембран, их рецепторов, мембранных ионных каналов,

диэлектрические свойства, активность мембраносвязанных ферментов (25, 26, 27, 41, 47, 61, 68, 72, 88, 96, 97, 102, 119, 121).

Неферментативное свободнорадикальное окисление (СРО) структурно не упорядочено и может индуцироваться в любом компартменте клетки и является для нее разрушительным. Так, неферментативное окисление холестерина приводит к созданию гормоноподобных веществ, которые снижают экспрессию рецепторов до липопротеидов низкой плотности и способствуют гиперхолестеринемии, а это в свою очередь является пусковым фактором атерогенеза (178, 185, 187, 191, 206, 214, 215, 217, 227, 235, 247, 251, 155, 270, 276, 281, 284).

Во многих физиологических процессах образуются и принимают участие активные формы кислорода, которые могут индуцировать СРО не только липидов, но и белков, нуклеиновых кислот, углеводов. СРО белков инактивирует в активных центрах ферменты тиоловой группы, витаминные кофакторы, нарушает сродство рецепторов к биорегуляторам. СРО полисахаридов способствует их поперечным сшивкам, СРО нуклеиновых кислот усиливает мутагенный потенциал и опосредует действие неблагоприятных факторов экологической природы.

Продукты СРО могут активировать гуалатциклазную систему. Перекисная деструкция поверхностных клеток эндотелия сосудов оголяет неклоточные элементы соединительной ткани (глюкозоаминогликаны и коллаген), это создает условия для взаимодействия с тромбоцитами и развития гиперкоагуляции (В.П.Мищенко и соавт., 1981—1991 гг.).

В результате перекисного окисления полиненасыщенных липидов мембран образуются вначале диеновые конъюгаты и ацилгидроперекиси, которые преобразуются в более стабильный малоновый диальдегид (МДА). Большинство патологических состояний, характерных для вегето-сосудистых пароксизмов сопровождаются усилением перекисидации, как неспецифического проявления поражения той или иной системы. Усиление СРО наблюдается при некоторых интоксикациях, атерогенезе, стрессорных повреждениях (Ю.А.Александровский и соавт., 1988г.), сахарном диабете, шизофрении, при облучениях и ожоговых травмах (Ж.И.Абрамова и соавт., 1985г.), авитаминозах, воспалениях и др. (А.Н.Маянский и соавт., 1989г.).

При облучении, например, происходит радиолиз многих структур, в первую очередь молекул воды, в результате чего образуется наиболее активная форма кислорода - гидроксирадикал, который запускает реакции повреждения биополимеров (Н.В.Тимофеев-Рессовский и соавт., 1981г.). Негативные последствия этого процесса наиболее существенны для таких тканей, как красный костный мозг, слизистая обо-

почка пищеварительного тракта, гонады, и тканей, содержащих много липидов (нервная).

Если в крови важную роль в инициации перекисидации и ее развития играют дыхательный взрыв нейтрофильных гранулоцитов, метгемоглибинообразование, аутоокисление адреналина, ксантиноксидазная реакция (О.И.Цебржинский, 1992г.), то в нервной ткани активные формы кислорода продуцируются в результате оттока из сфер митохондриального и микросомального окисления, функционирования пероксидом, цитозоля (В. Chance и соавт., 1979г.), а также в результате аутоокисления соединений, которые находятся в центральной нервной системе в значительных количествах - адреналина и гемоглобина тиолов (Н.Р. Misra, 1972г.).

Кроме неферментативного перекисидного окисления, важную роль в регуляции физиологических функций играет ферментативное ПОЛ, которое осуществляется липоксигеназой и циклоксигеназой. Циклоксигеназа окисляет арахидоновую кислоту для синтеза простагландинов, простаглицлина и тромбоксана. Простаноиды являются важной цепью взаимоотношений в динамической системе тромбоциты — сосудистая стенка (34, 38, 41, 46, 47, 65, 72, 96, 97, 102, 119, 121, 123, 124, 160, 161, 163, 168, 172, 178, 187, 223, 238, 247). Они обеспечивают в норме атром-богенность неповрежденной внутренней оболочки сосуда и принимают участие в формировании пристеночного тромба при ее повреждении. Известна роль простаноидов в патогенезе некоторых форм нарушений кровообращения головного мозга и формировании его отека (З.А.Суслина и соавт., 1987г.).

Липоксигеназа окисляет арахидоновую кислоту на начальных стадиях синтеза липоксинов и лейкотриенов. Все большее внимание привлекает вопрос о роли лейкотриенов в патогенезе ишемии и спазма сосудов головного мозга, формировании его отека (F. Voismare и соавт., 1981г.; S.Chen и соавт., 1986г.; Berasewicz и соавт., 1988г.). Лейкотриены вызывают спазм сосудов, увеличивают сосудистую проницаемость и нарушают микроциркуляцию (M.I.Bilenko, 1980г.; Z.Stjemshant, 1984г.). Обнаружено, что лейкотриены синтезируются не только в сосудистом русле, но и в тканях головного мозга и способствуют вазогенному отеку в нем (K.Kiwak и соавт., 1985г.).

Существенным фактором является то, что липоксигеназа и циклоксигеназа ингибируются перекисями липидов, в том числе и собственными (D.Chambers и соавт., 1985г.; M.K.Clemens, 1989г.).

В живых системах свободнорадикальные реакции ограничиваются компонентами антиоксидантной защиты. Она включает антиоксидантные ферменты (каталазу, пероксидазу, супероксиддисмутазу, церулоплазмин, глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу), метабо-

литы (глутатион, холестерин, металотионеин, мочевую кислоту) и витамины (токоферол, аскорбиновую кислоту, биофлавоноиды; D.Coning, 1990г.).

Холестерин и бета-каротин после воды являются самыми мощными гасителями синглетного кислорода. Церулоплазмин окисляет железо, аскорбиновую кислоту, связывает медь, блокируя источники генерации супероксиданион-радикала, имеет небольшую супероксиддисмутазную активность. Церулоплазмин - это реактант острой фазы воспаления, он является гликопротеидом, который содержит медь и синтезируется в печени (Ж.И.Абрамов и соавт., 1985г.; В.В.Соколовский, 1988г.).

Супероксиддисмутаза, ранее известная как эритрокупреин, - фермент, содержащий медь и цинк, инактивирует супероксиданион-радикал, фермент индуцибельный, синтез которого активируется субстратом на уровне генома (Н.Е.Подберезкина и соавт., 1989г.). Она содержится в эритроцитах и нейронах, в митохондриях других клеток имеет в своем составе марганец, продуктом ее являются молекулярный кислород и перекись водорода.

Церулоплазмин - это гликопротеид сыворотки крови, синтезируется в печени. Прямая антиоксидантная функция фермента определяется супероксиддисмутазной активностью, а не прямые антиоксидантные свойства связаны с окислением железа и аскорбината, потенциальных источников супероксидаион-радикала (Г.И.Лихенштейн, 1979г.; Fridovich и соавт., 1961г.).

Каталаза и пероксидаза - гемовые ферменты, которые расщепляют пероксид водорода на кислород и воду, причем каталаза более активна в крови, а пероксидаза - в тканях. Активность каталазы и СОД коррелируют между собой, действуя как звенья одной системы - утилизации кислорода и сохранения его фонда для митохондриального и микросомального окисления (Л.Ф.Панченко и соавт., 1981г.). Стимулирует каталазу тироксин, а церулоплазмин - эстрогены. Инактивация липидных радикалов и гидроксирадикалов осуществляется с участием двух звеньев переноса восстановленных эквивалентов, НАДФН-глутатион-аскорбиновая кислота - токоферол и НАДН-эрготионеин-биофлавоноиды (О.Н.Воскресенский, 1981г.). Все перечисленные компоненты, кроме глутатиона, - незаменимые нутриенты и не синтезируются в организме человека.

Глутатион - это тиоловый трипептид, способный ферментативно передавать водород на аскорбиновую кислоту, преобразуясь в окисленную форму. Глутатион транспортируется кровью в органы и расщепляется в почках (В.В.Соколовский, 1988г.). Глутатион-пероксидаза, выявленная во всех клетках животного организма, разрушает гидро-

перекиси жирных кислот с участием восстановленного глутатиона (M. Shlager и соавт., 1987г.; A. Tappel, 1973г.).

Аскорбиновая кислота в больших дозах является прооксидантом, в ма-лых - антиоксидантом. Кроме прямого антиоксидантного действия, она неферментативно восстанавливает радикал.

Токоферол, в отличие от предыдущих водорастворимых соединений, гидрофобный и является главным липидным антиоксидантом мембран (Ю. И. Афанасьев и соавт., 1987г.). Отдавая водород на кислородные, липоперекисные и липидные радикалы, он превращается в малоактивный радикал, не способный продолжать липоперекисацию. Токоферол не только антиоксидант, но и липидный стабилизатор мембран, активатор митохондриального окисления, антимуtagen. Недостаток токоферола в организме, особенно весной, совместно с гиповитаминозом способствует гемолизу эритроцитов, экскреции креатина и пентоз с мочой. Перераспределение токоферола между мягкими и жидкими тканями организма делает оправданным не прямое признание токоферольной недостаточности по экскреции креатина и пентоз с мочой, в отличие от прямого его определения в сыворотке (И. М. Раскин, 1975г.).

Биофлавоноиды также останавливают процесс липоперекисации путем инактивации перекисных липидных радикалов и гидроксилрадикала. Вместе с аскорбиновой кислотой некоторые биофлавоноиды тормозят развитие гиперхолестеринемии и стабилизируют внеклеточные вещества соединительной ткани (коллаген, гиалуроновую кислоту).

Гидроперекиси липидов разрушаются глутатионовой системой. С помощью глутатионредуктаз или глутатионпероксидазы глутатион метаболизирует перекиси липидов в спирт и воду. Глутатионпероксидаза, которая является ферментом эритроцитов и имеет селен, стимулирует цАМФ (Л.С. Колесниченко и соавт., 1988г.; В.И. Кулинский и соавт., 1990г.).

В центральной нервной системе человека липиды в белом и сером веществе головного мозга составляют соответственно 54, 9% и 32, 7% от сухого остатка. Содержание фосфолипидов в головном мозге составляет около 25% от сухого остатка, что в 1, 5 раза больше, чем в печени, и в 3–4 раза больше, чем в сердце. Значительная часть из них представлена в виде фракций: фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина (Nanigal и соавт., 1967г.).

Установлено, что субстрат перекисления находится в мембранах, а основными факторами, которые стимулируют неферментативное ПОЛ, являются аскорбиновая кислота и железо. Вместе с тем, показано, что аскорбиновая кислота защищает головной мозг от по-

вреждающего действия ПОЛ (I.Schek и соавт., 1982г.). Концентрация аскорбиновой кислоты в сером и белом веществе центральной нервной системы достаточно высока.

Как и в других тканях, в центральной нервной системе существуют системы, которые предупреждают чрезмерное накопление свободных радикалов, содержание которых превышает функциональную потребность. По активности каталазы разные отделы головного мозга у людей в возрасте 22 – 30 лет составляют такой ряд: скорлупа, красное ядро, гипоталамус, лобная кора, кора теменной доли (L.M.Ambani и соавт., 1975г.).

Кроме активности антиоксидантных ферментов интенсивность ПОЛ в центральной нервной системе зависит также от содержания в ней токоферола - основного природного ингибитора липопереокисления в организме человека и животных. По содержанию токоферола головной мозг находится на втором месте после надпочечников, лейкоцитов и печени. Наибольшее его содержание отмечено в функционально высокоактивных участках головного мозга: обонятельных луковицах, гипофизе, ядрах диэнцефальной области, мозжечке, коре больших полушарий. По суммарной активности свободных липидов ткани головного мозга относятся к первой группе (А.И.Журавлев, 1982г.).

Таким образом, с одной стороны, в центральной нервной системе имеются все условия для протекания процесса ПОЛ на одном из самых высоких для организма уровней, а с другой – процессы ПОЛ контролируются антиоксидантной системой. В центральной нервной системе, несмотря на дефицит ее некоторых компонентов, имеется достаточная активность, чтобы предотвращать увеличение интенсивности процесса перекисления выше соответствующего уровня. Высокий уровень окислительного метаболизма и богатый уровень природных антиоксидантов отличает нервную систему, отражает ее особую роль в развитии патологических реакций СРО, которые бурно развиваются при гипоксии, ишемии, стрессе, травмах, инфекциях и интоксикациях. Нервная система имеет много возможностей для развития процесса липопероксидации, однако реализация их затруднена из-за существования мощного антиокислительного потенциала.

Однако даже незначительное повреждение эндотелия церебральных сосудов, которое не сопровождается нарушением его целостности, может вызвать последствия, приводящие к изменению проницаемости, тонууса микрососудов, усилению агрегации тромбоцитов (E. Hoogenduck и соавт., 1979г.; W. Rosenblum, 1986г.). Изучение роли биологически активных веществ церебрального эндотелия на клеточном и молекулярном уровнях, взаимодействия клеток крови с компо-

нентами плазмы и сосудистым эндотелием вызвало пересмотр существующих ранее упрощенных представлений о регуляции сосудистого тонуса, церебральной микроциркуляции и значении их изменения в патогенезе мозгового кровообращения (E.Renkin, 1985г.; F.Joo, 1986г.; O.Kempski и соавт., 1987г.).

Вследствие повреждения эндотелия уменьшается продукция простациклина, развивается адгезия тромбоцитов с освобождением тромбоксана A_2 и других веществ, что способствует тромбогенезу.

Необходимо учитывать, что СРО могут вызвать внутрисосудистые процессы, смена реакций эндотелиальных клеток и нейромедиаторов, нарушение синтеза простагландинов, что в конечном счете ведет к ухудшению микроциркуляции. Следует обратить внимание на то, что арахидоновая кислота и продукты ее расщепления липоксигеназой изменяют синаптическую передачу, секрецию гипоталамо-кортикотропин-рилизинг-фактора. Таким образом, СРО является необходимым звеном жизненно важных процессов организма и постоянно протекает в клеточных мембранах в норме в разных органах и тканях, в том числе и нервной системе. Контролируется и сдерживается ПОЛ в норме мощной антиоксидантной системой. Однако при поражении нервной системы важная роль принадлежит активации процессов ПОЛ.

Крайне низкая чувствительность головного мозга к ишемии, высокая активность индуцированных в нем свободнорадикальных процессов, повреждающее действие индуцированного ПОЛ на структуру головного мозга делают участие этих процессов в патогенезе его ишемических повреждений наиболее вероятным. Тяжесть ишемии зависит от разницы в степени развития коллатерального кровообращения, связанного с внутриорганными и внеорганными анастомозами. При ишемии головного мозга изменения состава фосфолипидов в значительной мере зависят от ее тяжести и возникают гораздо раньше, чем в других органах (Л.Б.Дудник и соавт., 1980г.).

Участие ПОЛ в ишемических повреждениях головного мозга подтверждается защитным эффектом антиоксидантов на модели полной ишемии его у кроликов, гипоксии у крыс и других животных (А.В.Вальдман и соавт., 1985г.).

Известно, что усиление ПОЛ и уменьшение антиоксидантных ферментов приводит к повреждению клеточных мембран, что является важнейшим механизмом активации реакции гемостаза (В.П.Мищенко и соавт., 1981г.). В случае такой активации эти реакции становятся звеном патогенеза недостаточности кровообращения головного мозга.

У больных с нарушением кровообращения головного мозга как раз и отмечаются изменения метаболизма арахидоновой кислоты, которые приводят к дисбалансу продукции простаглицлина и тромбосана A_2 . Одним из факторов, которые приводят к снижению синтеза простаглицлина в сосудистой стенке, является повышение интенсивности ПОЛ, и это способствует тромбообразованию (A.Szozklic и соавт., 1981г.; P.Welt и соавт., 1983г.). ПОЛ существенно влияет на коагуляционный гемостаз в связи с тем, что в тканях отмечается высокое содержание фосфолипидов в мембранах. Поэтому продукты ПОЛ, вызывая повреждение мембран, способствуют появлению в кровотоке их осколков, обладающих тромбопластическими свойствами, они и запусают активацию гемостаза (Д.М.Зубаиров, 1982г.). Именно поэтому при развитии ПОЛ изменяется активность тромбопластина в тканях (P.Wolf и соавт., 1983г.).

Продукты ПОЛ влияют на антикоагулянты крови. Установлено, что ненасыщенные жирные кислоты являются более сильным ингибитором антитромбина-III, чем насыщенные, и влияют на регуляцию уровня антитромбина-III, что может привести к образованию тромбов.

Изучение фибринолитической активности тканей головного мозга в физиологических условиях показало, что головной мозг не влияет на фибринолиз (B.П.Скипетров, 1989г.).

Активация ПОЛ в тканях головного мозга сопровождается изменением протекания стадий синтеза простаглицлинов. Липоперекиси ингибируют образование эндотелиального простаглицлина и стимулируют синтез тромбосана A_2 , а также индуцируют образование продуктов окисления холестерина, которые являются ангиотоксинами (B.П.Мищенко и соавт., 1981г.; R.Gryglewski и соавт., 1976г.). Также установлено, что при экспериментальной ишемии головного мозга крыс происходит увеличение содержания тромбосана B_2 , липоксигеназных метаболитов (окисей эйкозатриеновых кислот). Действие тромбосана A_2 и B_2 на фоне ингибирования простаглицлина приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов.

У крыс при экспериментальной ишемии головного мозга выявлено снижение антиагрегационной активности сосудов головного мозга, что связано со снижением синтеза простаглицлина (H.H.Петрищев и соавт., 1988г.). В изменениях агрегационных свойств тромбоцитов при активации ПОЛ в нервной ткани играют важную роль и тромбоцитоактивные характеристики самой ткани головного мозга. Известно, что фосфолипидный комплекс головного мозга быка имеет выраженные свойства сдерживать процесс агрегации тромбоцитов экспериментальных животных (Г.И.Левен и соавт., 1988г.). Эти данные подтверждаются работами, в которых показано, что в стимуляции и торможении

нии тромбопластической активности головного мозга важное место отводится функциональной роли индивидуальных фосфолипидов (Е.М.Мкртчян и соавт., 1988г.).

Интенсификация процессов ПОЛ при патологических отклонениях организма сопровождается глубокими нарушениями фосфолипидных соотношений и способна вызвать срыв в системе свертывания крови. Кроме того, при усилении СРО в головном мозге активация эндогенных фосфолипидов приводит к резкому увеличению уровня арахидоновой кислоты (Н.А.Николаев, 1986г.). А это стимулирует синтез простагландинов, тромбксана и образование липоксигеназных продуктов в самой ткани головного мозга, что в конечном счете приводит к спазму сосудов. (40, 51, 52, 54, 56, 58, 61, 65, 70, 88, 97, 106, 118, 121, 128, 138, 139).

Кроме того, под влиянием метаболитов арахидоновой кислоты увеличивается выделение факторов агрегации практически всеми тканями организма, в том числе и сосудистой стенкой, форменными элементами крови. А они, в свою очередь, усиливают образование лейкотриенов, малонового диальдегида, ингибируют действие аденилатциклазы, что еще в большей мере нарушает микроциркуляцию и способствует агрегации тромбоцитов (173, 174, 180, 185, 189, 204, 206).

Таким образом, в физиологических условиях активность ПОЛ в нервной ткани определяет гемокоагуляционные свойства клеток, влияет на процессы гемокоагуляции, фибринолиза, микроциркуляции в сосудистом русле. При патологии происходит активация ПОЛ, которая сопровождается гиперкоагуляцией, изменениями в системе фибринолиза и нарушениями микроциркуляции в тканях головного мозга.

Поэтому сосудистая мозговая недостаточность может зависеть от многих патогенетических факторов, глубоко взаимосвязанных между собой. Это и состояние ПОЛ, системы свертывания крови, тромбоцитарного гемостаза, реологических свойств крови, системной и церебральной гемодинамики. В частности, рядом с указанными механизмами значительная роль отводится нарушению тонуса и проницаемости сосудов, кислородному голоданию, накоплению недоокисленных продуктов обмена, повышению артериального давления. Однако их тщательный анализ показывает, что все они теснейшим образом взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Рассмотрим активность ТПС на примере вазоспазма. Это патологическая вазоконстрикция, при которой нарушается соответствие между метаболическими потребностями нейронов головного мозга и кровотоком. Вазоспазм может быть результатом увеличения проницаемости мембран клеток для Ca^{2+} , усилением мобилизации его из внутри-

клеточных депо. Эти процессы контролируются цАМФ и цГМФ. Однако известно, что увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} может служить также пусковым моментом ряда патологических процессов, в том числе и распада липидов, которые входят в состав клеточных мембран, и увеличения белкового катаболизма. В свою очередь, в результате деградации клеточных мембран, которые содержат фосфолипиды, освобождаются жирные кислоты, в первую очередь арахидоновая, количество которой увеличивается по мере углубления ишемии. Процесс окисления арахидоновой кислоты, который осуществляется по циклооксигеназному и липооксигеназному пути, приводит к накоплению простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые и проявляют vasoактивную деятельность.

Поэтому степень хронической недостаточности мозгового кровообращения, которая неразрывно связана с хронической гипоксией головного мозга, зависит от нарушений кровотока, изменений общей гемодинамики, колебаний артериального давления, состояния антиагрегационных и коагуляционных свойств крови, степени выраженности нарушений окисных процессов и метаболизма в головном мозге. (79, 85, 88, 96, 106, 121, 165, 166, 168, 172, 173, 176).

Не уменьшая значения в патогенезе сосудистой мозговой недостаточности нарушение нервной регуляции сосудов головного мозга, ишемии, гипоксии и других известных факторов, мы хотим обратить внимание еще на одно звено (теснейшим образом связанное со всеми предыдущими факторами и взаимозависимое от них) – это нарушение коагуляционно-реологических особенностей крови в сосудах, как головного мозга, так и в целом в организме. Эти факторы, к сожалению, недостаточно четко оцениваются в клинике, им не всегда придается должное внимание, а они зачастую могут быть триггерным механизмом последующих нарушений

4.4. Агрегация тромбоцитов.

Адгезия и агрегация тромбоцитов взаимосвязаны с изменениями фазового состояния вещества, определяющего функцию кардиореспираторной системы и ее связь с кровообращением (155 – 157) и протекают практически параллельно в едином временном интервале, определяемом состоянием температур, активностью САС и ГАС систем и тромбин-плазминовой системы. Обнажение фибриллярного коллагена вызывают распластывание, адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения тромбоцитарных факторов. Агрегация — это скопление, соединение тромбоцитов друг с другом. В циркуляции тромбоциты имеют дисковидную форму и очень чувствительны к стимуляторам агрегации, которые воздействуют на тромбоциты, связываясь с их ре-

цепторами (интегринами). Первичными индукторами агрегации тромбоцитов являются: коллаген, катехоламины, тромбин и др; вторичными — АДФ, серотонин, тромбоксан A_2 , тромбоцитарный активирующий фактор (ТАФ), гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот и др.

Сильным индуктором агрегации тромбоцитов является коллаген. При повреждении стенки сосуда он, взаимодействуя с ФВ, ведет не только к адгезии, но и агрегации тромбоцитов. Из других сосудистых факторов, принимающих участие в агрегации тромбоцитов, следует выделить фибробласты, клетки гладких мышц стенки сосуда, ТАФ.

Реакция выделения простаглицина из эндотелия и оксида азота является важной в поддержании агрегации тромбоцитов и образовании тромбоцитарной пробки, так как она обеспечивает обратный механизм ограничения процесса образования тромба у места повреждения сосуда. На этом примере мы видим тесную связь на границе «сосудистая стенка — тромбоциты». Освобождаемый из активированных тромбоцитов бета-тромбоглобулин ингибирует синтез простаглицина, что способствует аккумуляции тромбоцитов и образованию тромбоцитарных агрегатов или тромба у места повреждения стенки сосудов.

Агрегация тромбоцитов под влиянием индукторов этого процесса заключается в следующем: из внутриклеточных депо освобождается в цитоплазму Ca^{2+} . В тромбоците есть открытая тубулярная система, представляющая собой разветвления небольшого числа инвагинатов поверхностной мембраны. Каждый отдельный канал внутри тромбоцита связан со множеством других, благодаря чему образуются лабиринты, в которых имеются ходы, открывающиеся на поверхности мембраны. Содержание Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов и возвращение его в места хранения — тубулярную систему зависят от цАМФ. Повышенный уровень цАМФ индуцирует удаление Ca^{2+} из цитоплазмы в места хранения и, следовательно, снижает способность к запуску «арахидинового каскада», ведущего к образованию мощного индуктора агрегации — тромбоксана A_2 , к расслаблению тромбоцитов и дезагрегации. И наоборот, снижение уровня цАМФ ведет к поступлению в цитоплазму Ca^{2+} и активации реакций, вызывающих агрегацию тромбоцитов. Уровень цАМФ зависит от тонкого баланса между его образованием и разрушением. ЦАМФ образуется из аденозинтрифосфата (АТФ) при действии фермента аденилатциклазы. Под действием другого фермента - фосфодиэстеразы цАМФ распадается до АМФ. Таким образом, повышенный уровень цАМФ, снижение способности к агрегации и реакции расслабления тромбоцитов вызываются стимуляцией аденилатциклазы или подавлением фосфодиэстеразы.

Посредством Ca^{2+} специальный белок кальмодулин стимулирует фосфолипазу A_2 в тромбоцитах и способствует образованию тромбок-

сана A_2 . Последовательность реакций этого процесса будет такой: когда на тромбоциты действует стимулятор агрегации, то поступает сигнал, мобилизирующий Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму и активирует фосфолипазу A_2 . В результате этой реакции происходит высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Под влиянием фермента циклооксигеназы образуются циклические эндоперекиси или простагландины ПГ G_2 и ПГ H_2 , из которых при действии фермента тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан A_2 (переходящий впоследствии в более стабильное состояние тромбоксан B_2). Образуемые простагландины и тромбоксан A_2 стимулируют контрактильность микрофибрилл и оказывают сильное агрегирующее действие. (4, 6, 9, 19, 21, 30, 36, 38, 40, 47, 53, 67, 68, 84, 92, 94, 96, 104, 121, 165, 169, 172, 173).

Тромбоксан синтезируется не только в тромбоцитах, но и в стенке сосудов, в тканях легких, селезенки, а также активированными макрофагами. Он является нестабильным фактором, время его полужизни около 30 секунд при 37°C, быстро гидролизуется в стабильный фактор тромбоксан B_2 (биологически менее активный). При увеличении синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах резко возрастает риск возникновения тромбоза, инсульта, инфаркта.

Здесь представлен далеко не полный перечень индукторов агрегации, которые имеют сосудистое, тромбоцитарное или плазменное происхождение (фибриноген, например). Вместе с тем, все эти стимулы инициируют последовательные морфологические и метаболические ответы тромбоцитов на сигнал индукторов агрегации. Морфологические изменения включают превращение тромбоцитов из дисковидной в сферическую форму, центростремительное движение гранул, образование псевдоподий. Это облегчает взаимодействие тромбоцитов не только между собой, но и с фибриногеном и сосудистой стенкой. Для того чтобы произошла агрегация тромбоцитов, кроме действия индукторов этого процесса необходим еще ряд условий. Прежде всего, внеклеточная жидкость должна содержать Ca^{2+} , если они связаны, то агрегация не происходит даже в плазме, богатой тромбоцитами. Далее, плазма должна содержать фибриноген. Отмечено, что у больных с наследственной афибриногемией тромбоциты при действии на них индуктором агрегации агрегируют слабо.

При добавлении к такой плазме фибриногена восстанавливается агрегация. Наконец, важным фактором этого процесса являются рецепторы (интегрины): если они заблокированы, то агрегация не будет осуществляться.

В целом процесс агрегации связан со следующими основными механизмами: внутриклеточным обменом Ca^{2+} , циклическими нуклео-

тидами и простагландинами. Агрегация может быть обратимой и необратимой. При действии сильных агрегирующих агентов (большие дозы АДФ, тромбина, коллагена, тромбосана А₂) агрегация носит необратимый характер. Дезагрегация тромбоцитов сопровождается восстановлением их форм из шаровидной (сферической) в дисковидную, в результате чего они перестают контактировать друг с другом, и тромбоцитарный тромб распадается.

Агрегация тромбоцитов сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, влияющих на этот процесс. Эта реакция зависит также от индуктора агрегации. Так, АДФ, серотонин и адреналин вызывают реакцию освобождения только из плотных гранул.

Сильные индукторы освобождают содержимое всех гранул тромбоцитов.

Высвобождение тромбоцитарных факторов играет важную роль в процессе остановки кровотечения. Выход адреналина, норадреналина, серотонина не только усиливает агрегацию, но и способствует вторичному спазму кровеносных сосудов. Фибриноген и Са²⁺, выделяющиеся из тромбоцитов, необходимы для их агрегации, а факторы свертывания — для активации этого процесса.

Адгезия и агрегация тромбоцитов, в результате которых образуется тромбоцитарный тромб (пробка), еще недостаточны для окончательной остановки кровотечения, так как при высоком артериальном давлении нежные тромбоцитарные тромбы могут пропускать кровь. Для полной остановки кровотечения необходима еще и *ретракция тромбоцитарного тромба*. Этот процесс осуществляется за счет сближения тромбоцитов, увеличения плотности в связи с действием сократительных элементов тромбоцитов. Комплекс сократительных белков, выделяемый тромбоцитами, иначе называют тромбостенином.

4.5. Диагностика сосудисто – тромбоцитарного гемостаза.

Все реакции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза протекают относительно быстро, и в условиях клинической практики их несложно диагностировать. Из лабораторных показателей, которые дают первую информацию о нарушениях этого гемостаза, следует выделить определение количества тромбоцитов и времени кровотечения. После этих ориентиров для большей детализации определяют адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Нарушение взаимоотношения различных компонентов тромбин-плазминовой системы и САС и ГАС, влияющих на состояние микро-

циркуляторного гемостаза, находящихся в сосудистой стенке и тромбоцитах, может лежать в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе и неврологических. Например, снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки (уменьшение уровня простаглицина) будет способствовать внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных агрегатов, реакции освобождения из них факторов, влияющих на тромбоциты и плазму крови. Это может наблюдаться при церебральном атеросклерозе, злокачественных новообразованиях головного мозга, ишемических инсультах, нарушениях мозгового кровообращения (Н.В.Литвиненко,1992г.; Н.Н.Грицай,1994г.; В.П.Мищенко и соавт.,1992—1997гг.). Известно, что при повышении синтеза тромбоксана A_2 наблюдается индукция внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, что также способствует развитию тромбоза, коронарораспазма, вызывает тромботические состояния в сосудах головного мозга, нарушение мозгового кровообращения.

Приобретенные формы тромботических расстройств в сосудах головного мозга могут быть также связаны с нарушением спектра жирных кислот в плазме и мембране тромбоцитов, вызывающих снижение отношения эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот.

Эмоциональное напряжение с переходом в стрессовое состояние является ключевым фактором, запускающим цикл реакций, приводящих к нарушению состояния микроциркуляторного гемостаза в головном мозге и развитию ишемии, инфаркту мозга, инсульта, внезапной смерти.

З.А.Суслина, В.Г.Высоцкий (1983г.) полагают, что значительное увеличение агрегационной активности кровяных пластинок при церебральных гипертонических кризах может играть существенную роль в развитии мозговых нарушений в этот период. В качестве одного из аргументов, подтверждающих это предположение, может служить установленный ими факт наиболее высокой агрегационной активности тромбоцитов у больных с особенно тяжело протекающими гипертоническими кризами, сопровождающимися, помимо общемозговых симптомов, отчетливыми локальными неврологическими знаками: асимметрией черепной иннервации, сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, нечеткими пирамидными знаками, вегетативно-сосудистой лабильностью. Авторы считают, что нарушение сбалансированных соотношений между содержанием отдельных простаглицлинов в крови у больных гипертонической болезнью в поздних стадиях ее развития и при церебральных гипертонических кризах в известной мере обуславливает изменение агрегационной способности тромбоцитов у этой категории больных.

Поскольку при увеличении агрегации тромбоцитов нарушаются реологические свойства крови, повышается ее вязкость, поэтому патология магистральных артерий головы влияет на динамику церебральной гемодинамики (Э.С.Габриелян и соавт., 1983г.).

Механизм их антиагрегационного действия различен, поэтому и важно умение распознавать причину повышенной агрегации у больного. Так, ацетилсалициловая кислота и индометацин (довольно часто используемые в клинической практике) ингибируют циклооксигеназу и тем самым нарушают образование циклических эндоперекисей - источника образования тромбоксана A_2 ; Никотиновая кислота ингибирует тромбоксансинтетазу и образование тромбоксана A_2 ; дипиридамол и трентал ингибируют фосфодиэстеразу и тем самым предупреждают разрушение цАМФ. Имеются и ингибиторы другого назначения, влияющие на рецепторы тромбоцитов, активацию фосфолипазы и др.

В крупных кровеносных сосудах параллельно с вышеописанными механизмами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза осуществляется коагуляционный процесс, или процесс свертывания крови.

Наконец, нам хотелось бы акцентировать внимание на том, что при общих механизмах развития патологии в сосудах головного мозга в каждом конкретном случае на первый план могут выступать разные причины, т.е. доминировать какое-то звено общей патогенетической цепочки. Так, анализ результатов обследования больных с начальными формами нарушения мозгового кровообращения показал, что у них имеются изменения в показателях ПОЛ, липидного обмена, физиологической антиоксидантной защиты, микроциркуляторного и коагуляционного гемостаза, а также церебральной и системной гемодинамики (Н.Н.Грицай, 1994г.). Изменения наступают уже на ранних этапах и являются неоднозначно в процессе заболевания. Например, у больных церебральной ангиодистонией СРО изменяются мало, а у больных с начальными формами недостаточности кровообращения головного мозга имеются уже существенные нарушения со стороны ПОЛ. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией кроме усиления ПОЛ и снижения антиоксидантной защиты обнаруживается высокий уровень холестерина, общих липидов и кальция. Развитие гиперкоагуляции, снижение уровня природных антикоагулянтов, усиление агрегации тромбоцитов также зависят от тяжести поражения. Анализ этих результатов с выделением основных нарушений в системах дает возможность рассчитать диагностический алгоритм с последующим адекватным ему лечением (Н.Н.Грицай, 1994г.).

4.6. Значение оксида азота в патогенезе нарушений гемостаза и активности тромбин-плазминовой системы.

Сравнительно недавно оксид азота был известен лишь как токсичный газ в атмосфере больших городов. Из-за наличия его в выхлопных газах автомобилей, в табачном дыму оксид азота оказывает канцерогенное действие. Исследования последних лет в области сосудистой физиологии, неврологии и других наук показали, что эта высокотоксичная (в больших концентрациях) молекула обладает широким спектром биорегуляторного действия в низких и умеренных количествах.

Сегодня известно, что это универсальный регулятор множества физиологических функций в организме, в том числе и в центральной нервной системе (Х.М.Марков, 1996г.; К.С.Раевский, 1997г.); он, в частности, стимулирует растворимую гуанилатциклазу и другие гемсо-держивающие белки, что ведет к образованию цГМФ; активирует аденилатциклазу и усиливает образование цАМФ; обладает высокой растворимостью в липидах и способностью к диффузии. В свободном состоянии оксид азота очень короткоживущая молекула, период ее полужизни от 6 до 30 секунд. В растворимом состоянии подвергается окислению с переходом в нитриты и нитраты. Вот почему биологические эффекты оксида азота ограничены местом его образования (S.Moncada, 1992г.). Среди эндогенных его эффекторов особенное значение имеют гемоглобин, миоглобин, супероксидный анион. Потенцирование их осуществляется супероксиддисмутазой, цитохромом С.

Под влиянием таких факторов, как ацетилхолин, брадикинин, серотонин, тромбин, АДФ, стимулирующих вход кальция в клетку, активность NO-синтазы заметно повышается, что приводит к синтезу небольших количеств и выделению на короткое время (несколько минут) оксида азота, выполняющего через цГМФ в клетках регуляторные функции. Оксид азота является общепризнанным медиатором целого ряда физиологических функций (E.Angaard, 1994г.; C.Lowenstein и соавт., 1999г.).

Однако это совершенно новая по структуре и механизмам медиаторного действия регуляторная молекула, не вписывающаяся в классическую медиаторную концепцию. Так, оксид азота является газом и простым радикалом, он не депонируется в клетках, быстро и свободно диффундирует из мест образования в другие отделы клетки, а также, будучи липофильным, легко, путем простой диффузии, свободно и быстро переходит через поверхностные мембраны и в со-

седние клетки, осуществляя межклеточную коммуникацию и регуляцию (F.Kam и соавт., 1994г.).

Имеется большое сходство в механизмах участия оксида азота и простаноидов (в частности, простаглицлина) в развитии артериальной гипертензии (X.M.Марков, 1982г.). С точки зрения микроциркуляции, помимо чисто сосудистых эффектов, оксид азота регулирует агрегацию тромбоцитов, способность их и нейтрофильных гранулоцитов прилипать к сосудистой стенке, взаимодействие с другими регулирующими эти процессы и тромбообразование факторами. В отличие от простаглицлина оксид азота дает такой же эффект, синтезируясь для этого не только в эндотелиальных клетках, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегационное действие тромбоксана A_2 , осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной функциональной активности (M.L.Rand, 1992г.).

Несомненное значение оксид азота, синтезируемый под влиянием ингредиентной NO-синтетазы, имеет для деятельности центральной нервной системы. После обнаружения его в мозговой ткани в дальнейших работах было убедительно показано, что мы имеем дело с совершенно новым нейротрансмиттером (D.Bredt и соавт., 1992г.). Он отвечал всем трем основным требованиям в этом отношении: наличие синтетазы оксида в соответствующих нейронах, воспроизведение оксидом азота эффектов физиологической стимуляции тех же нейронов, блокада этих эффектов подавлением синтеза оксида азота. Об этом свидетельствует также образование оксида азота в дискретных популяциях нейронов: гранулированных клетках мозжечка, коры большого мозга, гипокампа, полосатого тела (F.Kam и соавт., 1994г.).

Одной из существенных ролей оксида азота в качестве нейромедиатора в головном мозге является сопряжение локальных уровней нейрональной активности и кровотока в одном и том же участке мозга, а также облегчение выделения нейротрансмиттеров из окружающих синапсов (Garthwaete, 1991г.).

В основе этого нейрососудистого эффекта оксида азота лежит установленный в настоящее время тот факт, что гладкие мышцы церебральных артерий иннервируются нервами, стимуляция которых активируется адренергическими и холинергическими трансммиттерами. Таким передатчиком является как раз оксид азота (M. W. Radomski и соавт., 1987г.). В настоящее время известно, что синтез азота осуществляется не только в пресинаптических нейронах мозжечка, но и постсинаптических нейронах гипокампа, что важно для механизмов памяти и узнавания. Амнезия, кстати, во многом связана с нарушением синтеза оксида азота в центральной нервной системе (C. Holcher и соавт., 1993г.).

Существенную роль оксид азота играет также при спазмах сосудов головного мозга после субарахноидальной геморрагии, при судорожном синдроме, гипоксии, постишемических повреждениях и травмах головного мозга (T.Nakati, 1994г.).

Существует теснейшая связь между содержанием оксида азота в мозговой ткани и ее ишемией. Избыток оксида азота, который может появиться в нервной ткани в связи с гиперактивностью глутаминовых рецепторов (повышение образования свободнорадикальных продуктов), нарушает мозговое кровообращение, вплоть до развития ишемии (D. Manzoni и соавт., 1992г.). Прямые измерения уровня оксида азота в ткани головного мозга во время ишемии, вызываемой двусторонней окклюзией сонных артерий с последующей реперфузией, показали, что в условиях ишемии-реперфузии содержание его в ткани головного мозга значительно возрастает (S. Sato и соавт., 1993г.). Эти данные показывают детерминантную роль оксида азота в патогенезе ишемического инфаркта мозга.

Обобщая эти данные, следует подчеркнуть наличие тесного взаимодействия системы оксида азота с другими биорегуляторами и реализации различного рода физиологических и патологических процессов. Среди них важное место занимают эйкозаноиды (простаноиды, лейкотриены), кинины, эндотелиин-I, вазопрессин и др. Все они имеют как прямое, так и косвенное значение для активации системы гемостаза. Если даже рассмотреть только один аспект этой проблемы через призму простаноидов, то и этого вполне достаточно для убеждения патогенетической цепочки «оксид азота — гемостаз». Достаточно сказать, что первым «кандидатом» на роль эндотелийрелаксирующего сосуда фактора был простаглицлин, индуцируемый главным образом в эндотелиальных клетках сосудов и дающих такой же вазодилаторный, антиагрегационный и т.п. эффекты. Предполагающаяся вначале идентичность проста-циклина, некоторых других простаноидов аналогичного действия и эндотелия, релаксирующего сосуда фактора, была вскоре отклонена, поскольку торможение образования простаноидов, в том числе и простаглицлина, ингибиторами циклооксигеназы не устраняло соответствующих эффектов этого фактора. Показательно то, что он в дальнейшем был идентифицирован как оксид азота именно в лаборатории по изучению простаноидов (где был открыт и простаглицлин). О теснейшей взаимосвязи этих веществ свидетельствует тот факт, что в очаге воспаления оксид азота увеличивает продукцию противовоспалительных простаноидов. Ингибитор оксида азота блокирует не только синтез, но и реакции простаноидов.

Таким образом, в патологии нервной ткани оксид азота выступает как патогенетический регуляторный фактор образования молекулярно-

го кислорода при состояниях с нейродегенеративными заболеваниями, ишемией, мозговым инсультом, эпилепсией, судорожными расстройствами. При них в качестве важного патогенетического звена выступают нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. (155 – 157, 165, 170, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 201).

Это, в свою очередь, служит основанием для предположения о том, что изученные к настоящему времени факторы, участвующие в регуляции мозгового кровообращения и обозначаемые в настоящее время как различные механизмы, представляют собой лишь отдельные проявления единой системы регулирования функционального звена – эрготрофотропной функции вегетативной нервной системы, включающей реологические свойства крови, взаимосвязь их с оксидом азота и тромбоцитами, механизмы активации ПОЛ и антиоксидантной системы АОС, саморегулирующихся систем, работающих синхронно во времени и при определенных температурах, определяющих ход биохимических реакций.

В условиях нормальной жизнедеятельности организма это регулирование может складываться из суперпозиций названных механизмов, их независимого действия, и может быть следствием их скоординированного участия. В последнем случае результат регулирования, по-видимому, будет зависеть не только от поступающих стимулов, но и, учитывая особенности состояния системы в данный момент, являться оптимизированным решением для каждой конкретной ситуации на основе сочетания синхронизирующих и десинхронизирующих систем лимбико-ретикулярного комплекса. Это предполагает, очевидно, и неоднозначность реакций на сходные стимулы, с чем, как известно, постоянно сталкиваются исследователи, занимающиеся экспериментальным изучением системы регуляции мозгового кровообращения.

4.7. Диагностика активности ТПС с помощью прибора неинвазивной диагностики.

С целью уточнения концепции принципа регуляции мозгового кровообращения, нами разработана методическая система, реализованная в приборе неинвазивной диагностики формулы крови метаболитических гемодинамических и биохимических составляющих гомеостаза. В основе работы прибора находится оценка и анализ множества входных параметров (регистрация температур Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, газовый состав атмосферы, атмосферное давление, давление кислорода атмосферы), воздействующих на регуляцию мозгового кровотока посредством изменения клеточного состава крови, ее агрегатного и реологического состояний. (155 – 157). При этом энергетический

уровень соответствия метаболизма и кровообращения (соотношений эрго- и трофотропной функции ВНС) зависит от нескольких систем внутриклеточного контроля гормонального регулирования. Гормоны нескольких линий сочетаются между собой агонестически или антоагонестически, с целью регулирования главной функции организма, кардиореспираторной, достигаемой изменениями реодинамика крови, гемостаз, волемии и электролитимии, воздействующих, главным образом, на энергогенез кардиопульмональной системы. Гормональные действия на гемодинамику выражаются в воздействии на ритм сердца, силу сердечных сокращений, дебит сердца, тонус артериол, осмолярность, объем циркулирующей крови, объем циркулирующей плазмы, регуляции диуреза на килограмм веса. В коагололитической системе действует группа эстрогенных и тиреоидных гормонов, влияющих на метаболизм посредством электролитного контроля, действуя на основное вещество капиллярных стенок. Щитовидная железа играет важную роль в механизмах фибринолиза. Гормоны T_3 , T_4 оказывают тормозящее влияние на активаторы плазменогена и стимулируют ингибиторы. Действие гормонов, играющих роль в гидроэлектролитическом равновесии, можно свести к следующему: повышение реабсорбции воды, антогонизация ионного транспорта, антогонизация альдостерона; торможение процессов стимуляции альдостерона посредством глюкокортикоидов. (5, 19, 21, 35, 39, 40, 42, 53, 56, 68, 69, 72, 85, 93, 95, 96, 106, 110, 115, 118, 121, 126, 129, 138, 139, 145, 159, 160, 161, 168). Наиболее простая система, в которой гормон действует на специфические клетки, контролируемая переменная величина, непосредственно управляющая выделением гормона железой, работает в системах урегулирования: инсулингликемия, глюкагонгликемия, паратгормонкальциемия, альдостероннатриемия. Регуляция гормонального звена происходит за счет преобразований химических субстратов на «ключевые энзимы предшественников конечного вещества». Структуры связей CO_2 , O_2 , NO , NH , под влиянием атмосферного давления, газового состава атмосферы и температуры объекта (Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд), которые в среднем определяют работу сердца и температуру внутренних органов, взаимосвязанную с кровообращением, а также синтезом глюкозы и мочевины. Последние участвуют в синтезе аминокислот, жирных кислот, триглицеридов и жиров. Эти соединения формируются, прежде всего, из простогландинов (содержащих только С, Н и O_2). Последние, участвуют в регуляторных механизмах внутриклеточного обмена ПОЛ и АОС посредством регуляции гипоталамо-надпочечниковой системы (САС и ГАС). Системы САС и ГАС регулируют, изменяя реологию крови, целенаправленность биохимических процессов восприятия клеткой биологической информации, заложен-

ной в гормональных веществах и таким образом участвуют в формировании биологически активных веществ калликреин-кининовой системы, которая регулирует отдачу тепла организмом посредством изменения кровообращения внутренних органов и головного мозга. Система центральной обработки, локализованная в лимбикоретикулярном комплексе, обеспечивает распознавание и классификацию информации, обеспечивающей реализацию поведенческого регуляторного ответа, связанную с метаболизмом и кровообращением. Основное место в этих процессах приобретает изменение температуры вышеуказанных точек, которые определяют изменения содержания газа супероксида азота и растворимости кислорода – регулятора множества физиологических процессов в организме на уровне кровообращения внутренних органов, в том числе и центральной нервной системы. (138, 139, 141, 144, 150, 151, 154, 155, 157, 160, 164, 168, 169, 172, 173, 179). При этом механизмы действия оксида азота похожи на механизм действия калликреин-кининовой системы при оценке его действия на гемодинамику. Эти соединения, вступая в реакцию между собой, изменяют pH и T и регулируют образование адениновых нуклеотидов – регуляторов внутриклеточных процессов потребления кислорода посредством регуляции пирувата и лактата, определяющих активность окси и дегидрогеназ.

При этом АОС и система окисления глюкозы взаимосвязаны с активностью системы САС и ГАС циклом синтеза мочевины, поскольку этот обмен лежит в самой основе регуляции синтеза белковых соединений (белка и ферментов), определяющих существование живых организмов. При этом живой организм непрерывно подвергается воздействию атмосферного давления и давления кислорода, определяющих ход биохимических превращений веществ с окислением органических веществ до воды и CO_2 . При этом важнейший биогенный элемент азот существенно отличается от углерода, водорода и кислорода. Для его окисления необходимы бактерии, жизнедеятельность которых определяется изменениями pH желудочного сока. Важное значение в метаболических превращениях азотистых соединений имеет кровообращение ЛПК и внутренних органов – регуляторов перераспределения жидких сред организма, которые взаимосвязаны с ходом аэробного и анаэробного процессов расщепления глюкозы с образованием молочной кислоты и выделением тепла (около 50ккал/моль, в случае анаэробного окисления и 680ккал/моль, в случае аэробного окисления). Эти реакции касаются, прежде всего, кислотнорастворимых продуктов ферментативного гидролиза гемоглобина – регулятора тромбин-плазминовой системы. Эта реакция происходит с участием катепсинов, которые являются регуляторами преобразований концевых ди-

пептидных остатков в белках, пептидах и их производных, путем активации синтеза аминокислот L-аргинина, L-тирозина, синтез которых зависит от pH среды с длиной волны – 280нм, определяемых скоростью света, удельным весом мочи, реологическими свойствами крови, временными параметрами кардиоцикла. Активация синтеза аминокислот L-аргинина, L-тирозина изменяет фазовые переходы липосодержащих комплексов мембран и определяют их параметр порядка (ПП). Последний является термодинамической величиной, которая характеризует дальнейший порядок распределения молекул в жидких или газовых средах, которые взаимосвязаны с точками фазовых переходов, определяемых взаимодействием кардио-пульмональной системы и системы лимбико-ретикулярного комплекса с активным участием системы САС и ГАС, реализованных в активации тромбин-лизиновой системы. Эти системные механизмы определяют количество внеклеточной воды на килограмм веса (X_1), концентрацию натрия плазмы в мэкв/л (X_2); количество плазмы на килограмм веса (X_3), онкотическое давление (X_4), количество натрия на килограмм веса (X_5), суточный диурез на килограмм веса (X_6), концентрацию натрия в моче (X_7), суточное выделение натрия в мэкв/л на килограмм веса (X_8). В этом формировании качественных и количественных показателей мозгового кровотока принимает участие клеточный состав крови, содержащий каталазу и пероксидазу, ионы натрия, калия, железа, магния, кальция и т.д.:

$$\frac{X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9}{\mathcal{E}, Hb, L, M, N, T, \mathcal{E}_o, L, ADO_2},$$

где \mathcal{E} – эритроцит, Hb – гемоглобин, L – лейкоциты, Л – лимфоциты, M – моноциты, N – нейтрофилы, T – тромбоциты, \mathcal{E}_o – озониофилы, напряжение кислорода в атмосфере.

Имеется предположение, что молекулярные механизмы данной реакции сводятся к следующему: начальные звенья заключаются в том, что происходит активация глутаминовых рецепторов, широко представленных в различных отделах головного мозга, почек и желудочно-кишечного тракта которые индуцируют каскад реакций, включающих усиление входа Ca^{2+} в клетку, активируют гуанилатциклазу, генерируют свободные радикалы с последующим нейротоксическим эффектом (S.Moncada и соавт., 1993г.).

Вышеуказанные отношения регулируются активностью тромбин-плазминовой системы, определяющей состояние реологических свойств крови, геля интерстициальных пространств, а также временных параметров кардиоцикла (QRS, QT и PQ), которые отражают время механической систолы, диастолы, формируя взаимосвязанные

процессы регуляции жизненной емкости легких, минутного объема кровообращения, а также его распределения с помощью кардиального механизма. Процесс распределения определяется работой сердца с образованием тепла. Образование тепла изменяет структуру связей CO_2 , O_2 , NO , NH , которые принимают непосредственное участие в химических реакциях, определяющих переокисление крови за счет изменения проницаемости мембран клеток и таким образом обеспечивают регуляцию неспецифических систем лимбикоретикулярного комплекса, синтезируя гормоны, их транспорт и выведение. Данные механизмы осуществляются посредством изменения кислотно-щелочного равновесия, которое определяется активностью систем САС и ГАС. Следствием этого многоуровневого взаимодействия является состояние тромбин-плазминовой системы, которая принимает непосредственное участие в регуляции неспецифических систем головного мозга (ЛРК, надпочечников, почек, сердца). Ход биохимических реакций зависит от соотношения водородных и гидроксильных ионов во внутренней среде организма. Соотношение водородных и гидроксильных ионов определяет активность ферментов, направленность и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, гликолиз и окисление углеводов и жиров, регуляторов функции ряда органов, от которых зависит чувствительность рецепторов к медиаторам, проницаемость мембран и т. д.

Соотношение активных масс водородных и гидроксильных ионов в биологических средах зависит от содержания в жидкостях организма катионов и анионов. Общее количество катионов плазмы крови составляет 155мэкв/л, из них 142мэкв/л приходится на долю натрия, общее количество анионов в плазме также составляет 155мэкв/л, из них 103мэкв/л приходится на долю хлора и 27мэкв/л — на долю HCO_3 . Даже относительно небольшие изменения концентрации водородных ионов неизбежно ведут к нарушению физиологических процессов, а при сдвигах за известные пределы и к гибели организма. В связи с этим величина pH, характеризующая состояние кислотно-щелочного равновесия, является одним из самых «жестких» параметров крови и колеблется у человека в узких пределах: 7,32 – 7,45. Сдвиг pH на 0,1 за указанные границы вызывает выраженные нарушения со стороны дыхания, сердечно-сосудистой системы и др.; снижение pH на 0,3 вызывает acidотическую кому, а сдвиг pH на 0,4 зачастую несовместим с жизнью.

Кислотно-щелочное равновесие внутренней среды организма поддерживается мощными гомеостатическими механизмами, активностью САС и ГАС, а также тромбин-плазминовой системы. Эти механизмы имеют в своей основе, с одной стороны, особенности физико-

химических свойств крови, а с другой — физиологические процессы фазового перехода вещества, в которых принимают участие система внешнего дыхания: сложный непрерывный биологический процесс, в результате которого живой организм потребляет из внешней среды кислород, а в нее выделяет углекислый газ и воду.

4.8. Роль дыхания в регуляции РVT и ТПС.

Дыхание как процесс включает три фазы:

1. внешнее дыхание;
2. транспорт газов кровью;
3. тканевое внутреннее дыхание, т. е. потребление тканями кислорода и выделение ими углекислоты — собственно дыхание.

Внешнее дыхание как процесс фазового перехода вещества включает механизм обмена кислородом (O_2) и углекислотой (CO_2) между наружным воздухом и капиллярами легочной артерии и обеспечивается следующими механизмами:

1. вентиляцией легких, в результате которой наружный воздух поступает в альвеолы и из альвеол выводится наружу,
2. диффузией газов, т. е. проникновением O_2 из газовой смеси альвеол в кровь легочных капилляров и CO_2 из последних в альвеолы (по современным представлениям, обмен O_2 и CO_2 в легких происходит благодаря разнице между парциальным давлением газов в альвеолярном воздухе и их напряжением в крови);

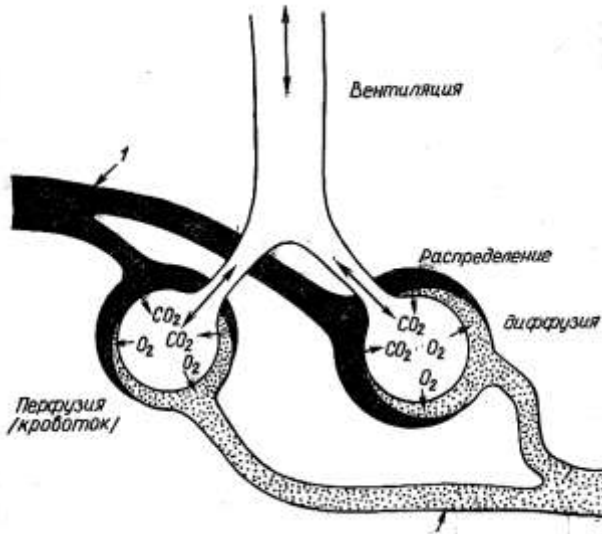


Рис. 4.1. Основные механизмы внешнего дыхания. 1 - венозная кровь; 2 - артериальная кровь.

3. перфузией, т. е. кровотоком по легочным капиллярам, обеспечивающим захват из альвеол кровью O_2 и выделение из нее в альвеолы CO_2 .

Изложенные механизмы внешнего дыхания показаны на рис.4.1. Последовательность хода этих реакций определяется активностью систем САС и ГАС и сопровождается изменениями концентрации C^{++} и тромбооксаном A_2 . Последний синтезируется не только в тромбоцитах, но и в стенках сосудов, в тканях печени, селезенки, а также активированными макрофагами. При температуре $37^{\circ}C$ тромбооксан A_2 быстро гидролизует, определяя процессы инициирующего хода ПОЛ за счет активных форм кислорода, взаимосвязанных с деятельностью эритроцитов и некоторых форм лейкоцитов. При этом генерация форм кислорода лейкоцитами (нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами) предопределяет условия действия фагоцитоза и определяет уровень пероксидазы крови.

Таким образом, биологическое значение внешнего дыхания состоит в обеспечении оптимального газового состава артериальной крови как одного из основных показателей гомеостаза – регулятора

жировых комплексов мембран с фазовыми переходами, определяемыми температурой и концентрацией водородных протонов.

Выделяют три типа его нарушений:

1. вентиляционные;
2. диффузионные;
3. перфузионные (циркуляторные).

Это деление в какой-то мере условно, так как при патологических процессах они могут встречаться не столько в изолированном «чистом» виде, сколько в различных сочетаниях: вентиляционно-перфузионные, вентиляционно-диффузионные; вентиляционно-диффузионно-перфузионные, диффузионно-перфузионные.

Основной задачей вентиляции легких является обеспечение нормального уровня концентрации O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе.

Вентиляционную функцию легких, как известно, характеризует ряд статических и динамических легочных объемов. Характеристика статических легочных объемов представлена на рис.4.2.

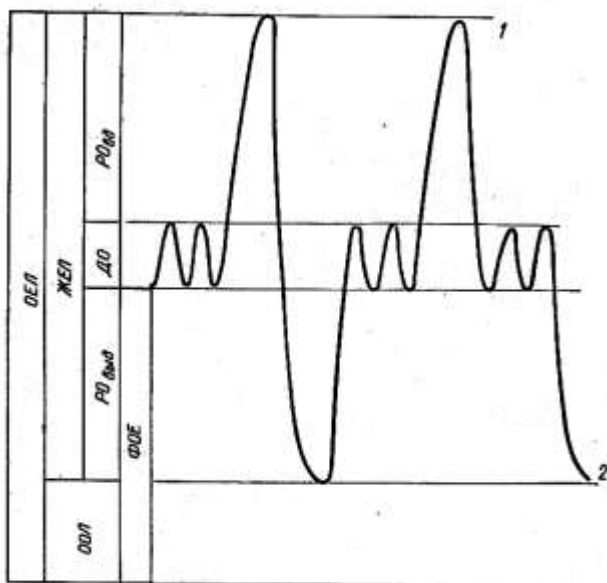


Рис.4. 2. Статические легочные объемы

ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ФОЕ — функциональная остаточная емкость; ДО — дыхательный объем; РВД — резервный объем вдоха;

$PO_{\text{выд}}$ — резервный объем выдоха. 1 — уровень максимального вдоха; 2 — уровень максимального выдоха.

Минутный объем дыхания (МОД), максимальная вентиляция легких (МВЛ), альвеолярная вентиляция легких (АВЛ), максимальная скорость потока воздуха при форсированном вдохе и выдохе (пневмотахометрия вдоха и выдоха — $ПТМ_{\text{вд}}$ и $ПТМ_{\text{выд}}$), односекундный объем форсированного выдоха ($ООВ_{1с}$; проба Вотчала-Тиффно) представляют основные динамические легочные объемы. Так как обмен газов в легких происходит в силу разницы их парциального давления в средах, правильнее говорить не о концентрации, а о парциальном давлении или напряжении кислорода и углекислоты в альвеолярном воздухе (p_aO_2 и p_aCO_2).

Парциальное давление каждого газа в смеси газов соответствует процентной доле его содержания. В атмосферном воздухе содержание кислорода равно 20,93%, азота и инертных газов 79,04%, углекислого газа 0,03%. Давление паров воды при полном насыщении газов зависит от температуры и при 37°C равно 47мм рт. ст. Следовательно, при атмосферном давлении 760мм рт. ст. общее парциальное давление остальных газов составит 713мм рт. ст. (760мм рт. ст. — 47мм рт. ст.). Поэтому напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе равно 149мм рт. ст. ($713 \times 20,93 : 100$). Парциальное давление углекислого газа вдыхаемого воздуха ничтожно мало — 0,21мм рт. ст. ($713 \times 0,03 : 100$) и практически в расчетах альвеолярного газообмена не учитывается.

Парциальное давление кислорода альвеолярного газа не соответствует атмосферному, так как при каждом дыхательном акте альвеолярный воздух обменивается лишь частично, примерно на 10%, при этом из него поглощается кислород, а поступает углекислота, что обуславливает более низкое содержание в нем O_2 (13,5% — 15%) и более высокое, чем в атмосферном воздухе, содержание CO_2 (5 — 6%).

Парциальное давление азота и других инертных газов во вдыхаемом воздухе и альвеолярном газе одинаково и почти постоянно, так как они не поглощаются и не выделяются организмом.

Давление, которое во вдыхаемом воздухе почти полностью приходится на долю кислорода (около 150мм рт. ст.), в альвеолярном газе делится между кислородом и углекислотой. Поэтому повышение напряжения углекислоты должно сопровождаться падением напряжения кислорода. Принимая во внимание концентрацию кислорода и углекислоты в альвеолярном воздухе, можно вычислить их парциальное давление. Оно будет составлять для кислорода 100—110мм рт. ст.

[713X13,5 (или 15) : 100], для углекислоты 35 – 44мм рт. ст. [713X 5,0 (или 6) : 100].

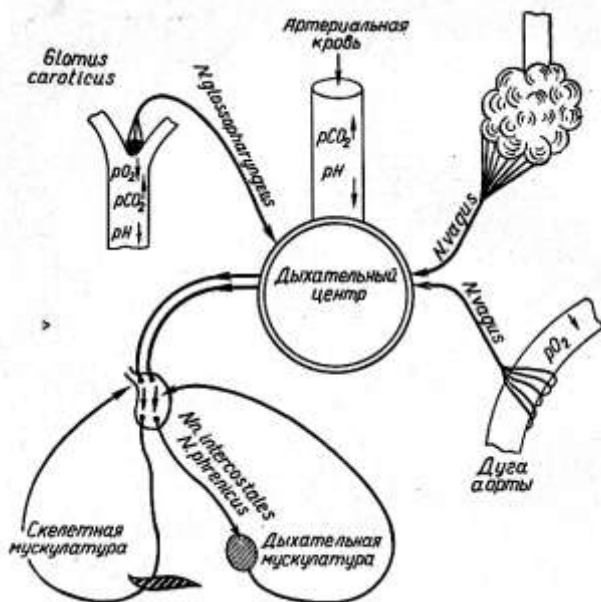


Рис.4. 3. Схема регулирования дыхания

Альвеолярное напряжение углекислоты принято считать равным ее артериальному напряжению. Наличие обратной зависимости между pO_2 и pCO_2 в альвеолярном воздухе важно учитывать в клинике, так как, например, увеличение напряжения углекислоты до 80мм рт. ст. вызовет падение напряжения кислорода до 50мм рт.ст.

В нормальных условиях у здорового человека в дыхательном акте активным является только вдох, обеспечивающий увеличение объема грудной клетки и легких. В силу увеличения объема легких создается разница давлений газов между наружным воздухом и альвеолами с падением его от рта к альвеолам. В результате перепада давления образуется поток наружного воздуха в направлении альвеол. Если во время вдоха воздух в легкие нагнетается, то выдох у здорового человека осуществляется пассивно, и воздух из легких выходит, «выпускается» (Б.Е.Вотчал).

Регуляция легочной вентиляции представляет собой сложную, многогранную систему (рис.4.3.), и мы укажем лишь ее ведущие звенья: управление дыханием по отклонению и возмущению (PCO_2 и

PO_2), а также способность системы к самообучению. Объем дыхания, т. е. объем вентиляции легких, регулируется химическим составом крови, в особенности напряжением углекислоты, с хеморецепторов области каротидного синуса и продолговатого мозга. Показано, что частота импульсов с хеморецепторов нарастает линейно с увеличением pCO_2 в пределах от 30 – 35 до 88 мм рт. ст. (Bartels, Witzleb, 1956г.). При низком pO_2 в крови дыхание усиливается рефлекторным путем через хеморецепторы каротидных и аортальных зон. Хеморецепторы каротидной рефлексогенной зоны высоко чувствительны к изменению напряжения кислорода в артериальной крови, и когда оно снижается до 60 – 75 мм рт. ст., наступает гипервентиляция. Ритм и глубина дыхания регулируются дыхательными центрами, расположенными в варолиевом мосту. Дыхательные центры более чувствительны к изменению pCO_2 , чем pO_2 , и у здорового человека вентиляция приспособлена к метаболическим потребностям так, что напряжение углекислоты в альвеолярном воздухе и артериальной крови поддерживается в среднем на уровне 40 мм рт. ст. В рассмотренных случаях дыхание изменялось в ответ на отклонения в параметрах pCO_2 или pO_2 , что и называется управлением дыханием по отклонению.

При мышечной работе в адаптации дыхания к нагрузке определяющее значение имеет информация, возникающая в рецепторах двигательного аппарата. Она передается по нервным путям непосредственно в дыхательный центр. Это подтверждается увеличением минутного объема вентиляции легких (МОД) в начале работы, когда нет еще отклонения напряжения в артериальной крови кислорода, углекислоты и сдвига pH (Cunningham, 1967г.). Нервный механизм регуляции дыхания включается и при увеличении сопротивления дыханию. Показано, что МОД в этих условиях у большинства здоровых людей несколько увеличивается, а pCO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови несколько снижается (Л.Л.Шик, 1959г., Й.П.Замотаев, 1955г. и др.). В данных случаях поддержание напряжения кислорода и углекислоты в артериальной крови осуществляется усиленной работой дыхательных мышц, стимулируемых дыхательным центром до того, как могли бы появиться отклонения pCO_2 и pO_2 . Этот тип регулирования называется управлением дыханием по возмущению (Л.Л.Шик, 1973г.). Регуляция дыхания косвенно может быть связана с рефлексами, идущими от легких, диафрагмы, сердца, крупных сосудов, сосудов малого круга. Известно, например, что плевральная боль уменьшает глубину дыхания, а переполнение полостей предсердий кровью стимулирует его учащение. Легочная вентиляция может быть изменена и произвольно.

4.9. Работа дыхания.

В норме при вдохе вентиляция легких обеспечивается ритмическими сокращениями дыхательных мышц (диафрагмальных, наружных межреберных, а при глубоком вдохе дополнительно лестничных, грудинно-ключично-сосцевидных, наружных зубчатых и других). Представление о пассивной природе выдоха при спокойном дыхании подтверждается отсутствием в этой фазе электрической активности дыхательных мышц, проявляющих активность при форсированном выдохе (внутренние межреберные, мышцы передней брюшной стенки и др.) (Л.Л.Шик, 1973г.).

Энергия дыхательных мышц при вдохе тратится на преодоление эластического противодействия тканей грудной клетки и легких при увеличении их объема и преодоление сопротивления дыхательных путей проходящему по ним воздушному потоку. При вдохе мышцам необходимо: 1) поднять вес грудной клетки, преодолев силу тяжести, а также увеличить ее объем, преодолев эластическое сопротивление ее тканей; 2) преодолеть эластическое сопротивление легких, стремящихся занять меньший объем, как это имеет место, например, при пневмотораксе; 3) преодолеть давление в брюшной полости, стремящееся поднять диафрагму; 4) преодолеть сопротивление току воздуха в дыхательных путях.

Для уяснения причин увеличения затраты энергии на дыхание при бронхолегочных патологических процессах следует иметь в виду следующее. Изменение объема грудной клетки на единицу приложенной силы, ее податливость, устойчивость или «ригидность» у здорового взрослого человека приблизительно равно 200мл/см вод. ст., т.е. давление в 1 см вод. ст., приложенное к грудной стенке, вызывает изменение объема грудной полости на 200мл и определяется взаимодействием ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нь, Л, М, Н, Т, Э₀, L, АД_{O₂}, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд. Эластичность легкого обусловлена поверхностным натяжением жидкости, покрывающей альвеолы, и собственной эластичностью ткани легкого. Эластичность легкого (а следовательно, податливость) уменьшается в результате склероза легких (пневмосклероз, пневмофиброз, пневмокониозы, коллагенозы, интерстициальный фиброз Хаммена – Рича, саркоидоз, склеродермия и др.), застоя в малом круге кровообращения, при ателектазе, пневмонии, скоплении секрета в бронхах, опухолях, резекции части легкого. Статическая податливость легкого увеличивается при эмфиземе.

Сопротивление дыхательных путей газотому из-за трения воздуха о стенки бронхиального дерева и вязкости газа, а также трения от перемещения тканей легкого представляет неэластическое (динамиче-

ское) сопротивление дыханию. 75 – 80% общей неэластической работы приходится на преодоление сопротивления газотоку. При газотоке 1л/с сопротивление дыхательных путей у здорового взрослого человека составляет 1 – 3см вод. ст. и определяется взаимодействием температур каротидных точек, абдоминальной точки, отношениями температур абдоминальных к каротидным точкам двух сторон и определяет в реальном виде зависимость функций от температуры.

Для того чтобы возник поток воздуха, необходимо создать градиент давления между альвеолярным и наружным воздухом. Градиент давления должен быть тем больше, чем уже просвет бронхов. Сопротивление току воздуха возрастает пропорционально четвертой степени уменьшения радиуса просвета бронхов и пропорционально квадрату скорости воздушного потока. При увеличении линейной скорости воздушного потока (усиление дыхания) или его отклонении из-за препятствий в бронхах (воспаление, скопление слизи, прилипание мокроты к стенке, сужение и расширение просвета, опухоли, рубцовая деформация бронхов, бронхолиты и т. д.) сопротивление возрастает еще больше.

Уменьшение просвета дыхательных путей, повышая сопротивление воздушному потоку, увеличивает работу дыхания, как во время вдоха, так и особенно во время выдоха, который становится активным. Например, во время приступа бронхиальной астмы сопротивление дыхательных путей может увеличиться в 10 – 20 раз. Естественно, при этом резко возрастает кислородная стоимость работы, затрачиваемой на 1л вентилируемого воздуха. Составляя в норме 0,5 – 1мл O₂ на 1л МОД, или 4 – 8мл O₂ в 1мин, или 2 – 3% от общего потребления кислорода, она увеличивается, до 10 – 15% и более от общего потребления кислорода. Существенно, что при этом величина работы на один дыхательный цикл возрастает больше, чем дыхательный объем.

В условиях повышенного сопротивления или снижения эластичности легких (тем более при сочетании обоих факторов) механизм пассивного выдоха становится недостаточно эффективным. Компенсация в данных условиях может быть достигнута за счет большего растяжения легких (что наблюдается при большой физической работе, бронхиальной астме, эмфиземе легких) или за счет активного сокращения выдыхательных мышц. В последнем случае, при быстром повышении внутригрудного давления во время выдоха бронх, утративший нормальное эластическое сопротивление, может сдавливаться, спадаться, затрудняя тем самым высвобождение альвеолярного воздуха из этих участков легкого. Это явление описывается как феномен воздушной ловушки (Б.Е.Вотчал, 1962г.; Campbell et al., 1957г.).

У здорового взрослого человека обычные сочетания частоты (12 – 18 в минуту) и глубина дыхания (300 – 900мл) являются оптимальными (Л.Л.Шик, 1973г.) и определяются взаимодействием ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АДО₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд (А.В.Малыхин и соавторы, 2000г.). При снижении показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд изменяется податливость легких. При этом для обеспечения того же дыхательного объема требуется приложить больше усилий. Поэтому выгодно дышать поверхностно и часто (см. рестриктивный тип дыхательной недостаточности). Если же повышено сопротивление дыхательных путей, для поддержания нормальной скорости газотока наиболее экономно медленное глубокое дыхание (см. обструктивный тип дыхательной недостаточности). Следует разделить указания М.К.Сайке с соавторами (1974г.) о существовании индивидуальной оптимальной глубины и частоты дыхания у больного в зависимости от степени податливости легких (ограничивающей глубину дыхания), сопротивления дыхательных путей (ограничивающего частоту дыхания) и объема мертвого пространства (влияющего на эффективность альвеолярной вентиляции).

В клинических условиях податливость легких при отсутствии внелегочных ограничивающих причин (гидро- и пневмоторакса, деформации грудной клетки, поражения дыхательных мышц или их иннервации) достаточно характеризует жизненная емкость легких (ЖЕЛ), т. е. количество воздуха, которое может быть спокойно выдохнуто после максимального вдоха.

Для оценки сопротивления дыхательных путей газотоку, т. е. бронхиальной проходимости, Б.Е.Вотчал на XIII съезде терапевтов (1947г.) предложил исследовать форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), которая определяется, как и ЖЕЛ, но при сильном и быстром выдохе. У здорового взрослого человека разница между ЖЕЛ и ФЖЕЛ составляет 300 – 500мл и определяется совокупностью ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АДО₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, артериального давления, атмосферного давления, удельного веса мочи).

При нарушенной бронхиальной проходимости она возрастает. Этот принцип оценки бронхиальной проходимости лежит в основе методов пневмотахометрии и пробы Вотчала-Тиффно. Пневмотахометрически бронхиальная проходимость оценивается по величине максимальной скорости потока воздуха (в литрах в секунду) на вдохе (ПТМ_{вд}) и выдохе (ПТМ_{выд}). У здорового взрослого человека скорость форсированного выдоха колеблется от 4 до 7 – 8л/с (у женщин 4 –

6л/с, у мужчин 5 – 8л/с) (Б.Е.Вотчал,1957г.,1959г.;г.О.Бадалян,1962г.; И.П.Замотаев,1969г., и др.).

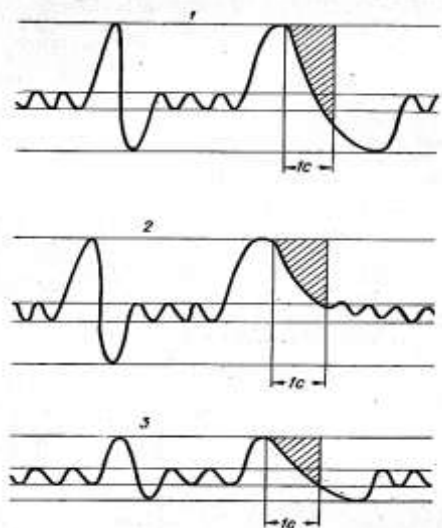


Рис.4. 4. Жизненная емкость легких и односекундный форсированный выдох при обструктивном и рестриктивном типе нарушений вентиляции в сравнении с нормой

- 1 – норма: ЖЕЛ=5000мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=3900мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=78%;
- 2 – обструкция: ЖЕЛ=5000мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=2600мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=52%;
- 3 – рестрикция; ЖЕЛ=2500мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=1950мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=78%.

При пробе Вотчала-Тиффно эта оценка делается по объему воздуха, выдохнутого за 1 секунду максимально быстрого и сильного выдоха (ОФВ₁) после максимального вдоха, т.е. при осуществлении исследования ФЖЕЛ по Б.Е.Вотчалу.

Показатель пробы Вотчала-Тиффно (отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ, выраженное в процентах) в норме не ниже 70%. В зависимости от применяемых приборов он может быть иным. (рис.4. 4).

Состояние жизненной емкости легких и его кровообращения связаны с работой сердца и состоянием бронхиальной проходимости и отражаются на распределении воздуха каждого дыхательного объема по бронхам, особенно бронхиолам и альвеолам. У здорового человека

при спокойном дыхании распределение дыхательного воздуха довольно равномерное, в то же время при многих легочных заболеваниях эта равномерность нарушается. Распределение объема воздуха по альвеолам зависит от эластических свойств различных частей легкого, выраженности спазма бронхов, воспалительной инфильтрации и отека их стенки, задержки и скопления мокроты, рубцовых сужений и т.д. Перечисленные факторы различно сочетаются в бронхолегочных сегментах, создавая самые разнообразные условия для газотока. В альвеолах, в которые дыхательный воздух поступает в меньшем количестве, напряжение кислорода снижается, а углекислоты повышается, что обуславливает недонасыщение кислородом крови, оттекающей от этой группы альвеол, а в ряде случаев и повышенное содержание в ней углекислоты. В гипервентилируемых альвеолах снижается $p\text{CO}_2$ и увеличивается $p\text{O}_2$. Однако это не ведет к большому переносу в кровь кислорода, так как уже при нормальной вентиляции альвеол гемоглобин полностью насыщается кислородом, избыточная часть вентилируемого воздуха не участвует в газообмене и фактически лишь увеличивает мертвое пространство. Таким образом, равномерной вентиляцией (равномерным распределением, идеальным смешиванием) является такая вентиляция, при которой дыхательный объем (ДО) равномерно распределяется в газе, содержащемся в легких до вдоха, т.е. в функциональной остаточной емкости (ФОЕ), при этом отношение ДО/ФОЕ должно быть одинаковым во всех частях легких.

Количественно неравномерность вентиляции оценивается по времени стабилизации температурных показателей абдоминальной области к температурным показателям подмышечных областей, а также временному интервалу PQ и характеризует время, затрачиваемое на вымывание из легких азота при дыхании чистым кислородом. Оно в норме достигает 7 минут, а при неравномерной вентиляции удлинняется. Для этого же определяют также время смешения гелия, которое в норме составляет около 3 минут.

При клинической оценке вентиляции легких важно определить ту часть объема вентиляции минутного объема дыхания (МОД), которая идет на вентиляцию альвеол — альвеолярную вентиляцию. Только этот объем газа принимает участие в газообмене. При условии нормальной функции легких он составляет около 2/3 каждого дыхательного объема (ДО), остальная часть заполняет воздухопроводящие пути, не участвует в газообмене и составляет мертвое пространство, которое считается равным у женщин 100мл, у мужчин 150мл. Поэтому понятно, что величина МОД без указания на частоту и глубину дыхания не характеризует эффективность альвеолярной вентиляции. При одной и той же величине МОД, но разной частоте дыхания и ДО альвео-

лярная вентиляция может быть разной. Так, при количестве дыханий 16 в минуту и ДО 500мл МОД составит 8000мл (500X16). При этом вентиляция мертвого пространства у мужчины окажется равной 2400мл (150X16), а альвеолярная вентиляция (МОД за вычетом вентиляции мертвого пространства) составит 5600мл (8000 – 2400). При количестве дыханий 32 в минуту и ДО 250мл МОД будет также 8000мл, но эффективная альвеолярная вентиляция составит лишь 3200мл (250X32 – 150X32=3200). Альвеолярное мертвое пространство анатомически четко не очерчено и фактически этим понятием пользуются для количественного выражения неравномерности распределения кровотока и газотока на уровне альвеол. Следует подчеркнуть, что при тромбоэмболии в системе легочной артерии ведущим и наиболее постоянным симптомом является именно одышка различной интенсивности и длительности. Она обусловлена острыми изменениями pO_2 и pCO_2 артериальной крови, а также p_aO_2 и p_cCO_2 вследствие перфузионно-вентиляционных нарушений. Анатомическое и альвеолярное мертвое пространство в сумме обычно называют функциональным или физиологическим мертвым пространством.

4.10. Патогенез вентиляционных нарушений и активность ТПС.

Ведущее значение в клинике имеет гиповентиляция альвеол. Причиной ее может быть:

1. *Функция дыхательного центра* взаимосвязана с воздействием множества факторов ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АД_О₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, которые взаимосвязаны с активностью периферической системы САС и ГАС, а также тромбин-плазминовой системы, влияющих на формирование мозгового кровотока, который определяет активность центральных звеньев САС и ГАС.

2. Нарушения нервного проведения или нервно-мышечной передачи импульса к дыхательным мышцам (поражения спинного мозга, полиомиелит, отравление никотином, ботулизм).

3. *Болезни дыхательных мышц* (миастении, миозиты). Здесь следует указать на опасность применения при легочных заболеваниях у ослабленных больных средств с миорелаксирующим действием, а у пожилых ослабленных людей с одышкой – даже малых транквилизаторов (элениум, валиум). Их назначение может ослабить силу дыхательных мышц и во время сна привести к коме.

4. *Ограничение движения грудной клетки* (выраженный кифосколиоз, окостенение реберных хрящей, болезнь Бехтерева, врожден-

ная или травматическая деформация ребер, артрозы и артриты реберно-позвоночных сочленений). Данные патологические состояния при хронических заболеваниях бронхов и легких ускоряют темп развития дыхательной недостаточности, а в случаях острых бронхолегочных заболеваний могут обусловить острое и подострое ее развитие. Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика являются основными путями предупреждения ограничивающего влияния на вентиляцию заболеваний опорного аппарата грудной клетки.

5. *Ограничение движения легких внелегочными причинами* (плевральные сращения, плевральные выпоты, пневмоторакс, асцит, метеоризм, ограничение движения диафрагмы, высокая степень ожирения, синдром Пиквика). Указанные факторы, как и поражения грудной клетки, способствуют прогрессированию хронической дыхательной недостаточности или ее острому развитию при острых пневмониях, астмоидном бронхите, бронхиальной астме.

6. *Болезни легких и бронхов.* Вентиляционные нарушения в легких могут возникнуть в результате следующих причин:

а) уменьшения функционирующей легочной ткани (пневмонии, опухоли легкого, ателектаз);

б) уменьшения растяжимости легочной ткани (фиброз, пневмокозиозы, склеродермия, интерстициальный фиброз, бериллиоз, застой в малом круге кровообращения и др.);

в) нарушения проходимости верхних и нижних дыхательных путей (стеноз, паралич гортани, опухоли гортани, трахеи, бронхов, инородные тела в бронхах, воспаление средних и мелких бронхов, бронхиальная астма).

Указанные патогенетические механизмы вентиляционных нарушений формируют по Б.Е.Вотчалу (1962г.), четыре типа недостаточности внешнего дыхания:

1) центрально-нервный,

2) периферический, нервно-мышечный (2-й и 3-й механизмы патогенеза),

3) торако-диафрагмальный или париетальный (4-й и 5-й механизмы патогенеза),

4) легочная недостаточность (6-й механизм патогенеза, когда причиной недостаточности являются заболевания легких).

Лечебно-диагностическая практика диктует необходимость выделения обструктивного и рестриктивного типов нарушения вентиляции.

Обструктивные вентиляционные нарушения возникают вследствие:

1) сужения просвета мелких бронхов, особенно бронхиол за счет спазма (бронхиальная астма, астматический бронхит);

2) сужения просвета за счет утолщения стенки бронхов (воспалительный, аллергический, бактериальный отек, отек при гиперемии, сердечной недостаточности);

3) наличия на покрове бронхов вязкой слизи при увеличении ее секреции бокаловидными клетками бронхиального эпителия, или слизисто-гноной мокроты;

4) сужения вследствие рубцовой деформации бронха;

5) развития эндобронхиальной опухоли (злокачественной, доброкачественной);

6) сдавления бронха извне;

7) наличия бронхолитов.

Рестриктивные вентиляционные нарушения имеют следующие причины:

1) фиброз легких (интерстициальный фиброз, склеродермия, бериллиоз, пневмокониозы и т. д.);

2) большие плевральные и плевродиафрагмальные сращения;

3) экссудативный плеврит, гидроторакс;

4) пневмоторакс;

5) обширные воспаления альвеол;

6) большие опухоли паренхимы легкого;

7) хирургическое удаление части легкого.

Второй механизм нарушения внешнего дыхания связан с затруднениями диффузии кислорода из альвеол в кровь и углекислоты из крови в альвеолы из-за снижения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны.

Альвеолярно-капиллярная мембрана (рис. 4.5) состоит из: 1) эпителия, выстилающего альвеолу; 2) эндотелия капилляра (эндотелий и эпителий расположены на собственно базальной мембране) ; 3) эластических и ретикулярных волокон, клеток соединительной ткани, основного аморфного вещества, расположенных между обеими мембранами.

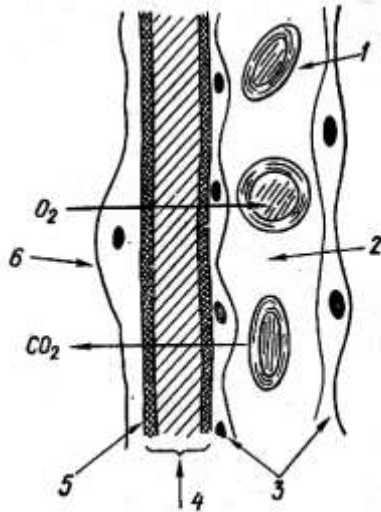


Рис.4.5. Строение альвеоло-капиллярной мембраны. 1 – эритроциты; 2 – просвет капилляра; 3 – эндотелий капилляра; 4 – межмембранное пространство; 5 – альвеолярный эпителий; 6 – полость альвеолы.

Толщина легочной мембраны, по данным электронно-микроскопических исследований, равна 0,2 – 0,3 мкм (Я.А.Лазарис, И.А.Серебровская, 1962г.). Площадь диффузии газов в легких большая. Установлено, что респираторный аппарат представлен 300 млн. альвеол и приблизительно таким же количеством капилляров (М. Dunnil, 1965г.). Растворимость кислорода в легочной мембране составляет 0,024 мл на 1 мл жидкости, а углекислоты 0,567, т. е. в 20 раз больше. Поэтому ясно, что возможность нарушений диффузии относится прежде всего к кислороду. Диффузионная способность легких (ДСЛ) характеризуется объемом газа, проходящего через легочную мембрану за 1 минуту при разнице давления газа по обе стороны мембраны в 1мм рт. ст. (М.Е.Маршак, 1961г.; Krogh, 1909г.).

Практически наиболее частой причиной диффузионной недостаточности является отечность альвеолярно-капиллярной стенки, увеличение слоя жидкости на поверхности альвеол и интерстициальной жидкости между альвеолярным эпителием и стенкой капилляра. Это имеет место при левожелудочковой недостаточности, при токсическом отеке легкого.

Диффузия нарушается также при заболеваниях, ведущих к уплотнению, огрубению коллагена и развитию соединительной ткани в интерстиции легкого. Это ряд хронических и подострых заболеваний легких, таких, как бериллиоз, интерстициальный фиброз Хаммена – Рича, продуктивный гипертрофический альвеолит.

Уменьшение числа капилляров, оплетающих альвеолы (эмфизема легких), или их воспаление (волчаночный васкулит) отражаются на скорости и полноте диффузии. Диффузия может быть недостаточной (по Росье) при значительном ускорении кровотока по легочным капиллярам. В норме время прохождения крови по капиллярам альвеол, т. е. время контакта крови с газом, составляет 2/3 секунды. Для полной диффузии газов достаточным оказывается около 1/5—1/4 секунды. При большем ускорении кровотока газы не успевают диффундировать даже при нормальном составе альвеолярного газа и нормальном состоянии альвеолярно-капиллярной мембраны.

Для диффузионной недостаточности характерно наличие гипоксемии, так как нарушается диффузия кислорода. Гиперкапнии не наблюдается, поскольку углекислый газ диффундирует в 25 раз быстрее кислорода. Напряжение углекислоты в крови может оказаться даже сниженным вследствие компенсаторного увеличения вентиляции при гипоксемии.

Дыхание кислородом, повышая парциальное давление последнего в альвеолярном газе и увеличивая градиент давления, позволяет преодолеть эффект снижения диффузии и добиться полного насыщения крови кислородом, т.е. устранить гипоксемию.

По Б.Е.Вотчалу (1969г.), клиническим признаком нарушения диффузии является возникновение или резкое усиление цианоза даже при небольшой физической нагрузке без существенных изменений показателей вентиляции. В этой ситуации ускоряется кровоток в легких вследствие увеличения минутного объема кровообращения и уменьшается время контакта крови с альвеолярным газом.

4.11. Перфузионные нарушения и активность ТПС.

Для артериализации крови имеет значение не только эффективная альвеолярная вентиляция, ее равномерность и отсутствие нарушения диффузии, но и нормальный кровоток в любом участке легкого. Нарушение перфузии, т.е. циркуляции крови по капиллярам, оплетающим альвеолы, представляют 3-й тип нарушения внешнего дыхания.

В норме существует корреляция между объемом вентиляции и легочным кровотоком в каждом участке легкого. Эти величины четко связаны друг с другом определенным отношением, в норме состав-

ляющим для легкого в целом 0,8 – 1. Действительно, минутный объем альвеолярной вентиляции (V_a) в покое составляет 4 – 6 л/мин, а объемная скорость кровотока через легочные капилляры Q за тот же отрезок времени, практически равная минутному объему сердца, составляет 5 – 6 л/мин, и определяются суммарными показателями Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, определяющих $\Delta\varepsilon(T_0)$, где $\Delta\varepsilon$ – величина, определяющая сопротивление, взаимосвязанное с энергетическим уровнем преобразований химических субстратов на «ключевые энзимы предшественников конечного вещества». Структуры связей CO_2 , O_2 , NO , NH , атмосферного давления и температуры объекта (Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд), которые в среднем определяют температуру внутренних органов, определяющих фазовые переходы вещества.

$$\Delta\varepsilon(T_0) = \Delta\varepsilon(T) / Q(T) \quad (4.1.)$$

Если вентиляционно-перфузионные отношения ($\frac{V_a}{Q}$) одинаковы

в разных участках легких, то и потребление кислорода из каждого литра воздуха, вентилирующего разные альвеолы, тоже одинаково, как соответственно одинаково и поступление в них углекислого газа. Это обеспечивает постоянство состава альвеолярного воздуха в разных участках легких и идентичность парциального давления газов в артериальной крови (pO_2 и pCO_2), оттекающей от любых групп альвеол. Следовательно, для нормальной артериализации крови имеет значение не столько количественная сторона перфузии альвеол, сколько вентиляционно-перфузионное соотношение.

Вентиляционно-перфузионное соотношение изменяется в разных направлениях в зависимости от вида патологии. При ателектазе легкого и паренхиматозной пневмонии (рис.4. 6), когда сохраняется кровоток по капиллярам вокруг альвеол пораженных участков легких, оттекающая от них кровь недонасыщена кислородом и содержит избыток углекислоты. В данном случае альвеолярная вентиляция отстает от кровотока, возникает гипоксемия, а при значительной задержке углекислоты, если она не полностью элиминируется через неизмененные альвеолы здоровых участков легких, возникает и гиперкапния. Гипоксемия в сочетании с задержкой углекислоты развивается, когда происходит примешивание мало- или неартериализированной крови (венозной) к нормально артериализированной, т. е. шунтирование крови справа налево.

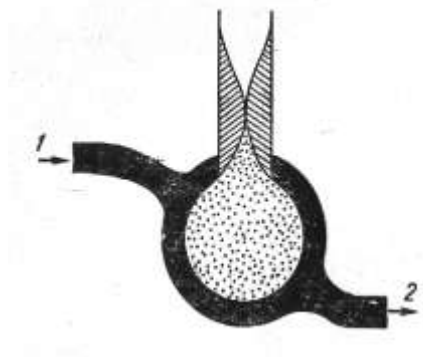


Рис.4.6. Схема вентиляционно-перфузионных нарушений при ателектазе и воспалении легких. 1 — кровь из вены; 2 — кровь в артерию.

При тромбоэмболии легочной артерии сохраняется вентиляция альвеол, но кровь к ним не поступает, а, минуя капилляры альвеол, вливается в вены. Увеличивается функциональное мертвое пространство за счет альвеолярного, кровотоки отстают от вентиляции, возникает артериовенозный шунт, оксигенация крови снижается. В данных условиях вдыхание кислорода не приводит к увеличению насыщения им крови.

Преобладание вентиляции над кровотоком приводит к синдрому гипервентиляции, обусловленному гипокапнией в силу увеличенного вымывания из крови (и организма) углекислоты. Снижается тонус вен, кровь скапливается на периферии, падает возврат крови к сердцу, мозговые сосуды суживаются. Больного беспокоят головокружение, слабость, «мушки» перед глазами, артериальное давление падает.

Таким образом, можно сказать, что ни неравномерность вентиляции, ни неравномерность кровообращения, взятые отдельно, не играют решающей роли. Важно их правильное соотношение. Даже плохо вентилируемая альвеола может обеспечить достаточным количеством кислорода кровь, которая ее омывает, если отношение вентиляции к кровотоку остается нормальным (т.е. 0,8-1).

4.12. Дыхательная недостаточность и активность ТПС.

Содержание понятия дыхательной недостаточности трактуется по-разному. Одни авторы имеют при этом в виду ту степень нарушения внешнего дыхания, при которой наступает повышение напряжения

углекислоты в артериальной крови ($p\text{CO}_2$) либо падение напряжения кислорода ($p\text{O}_2$), либо оба эти сдвига одновременно (Н.Н.Савицкий, 1947г.; M. Sykes et al., 1974г., и др.).

Другие называют дыхательной недостаточностью такое состояние внешнего дыхания, при котором нормальный газовый состав крови не обеспечивается или обеспечивается таким напряжением работы дыхания, которое существенно отражается на общем состоянии организма (Л.Л.Шик, 1964г.; А.Г.Дембо, 1954г.; Б.Е.Вотчал, 1969г.).

Рассмотренные выше патогенетические механизмы нарушения внешнего дыхания позволяют выделить 4 клинические формы дыхательной недостаточности: 1) обструктивную, 2) рестриктивную, 3) диффузионную, 4) смешанную.

Обструктивная недостаточность обусловлена снижением и неравномерностью вентиляции вследствие сужения воздухоносных путей. Она диагностируется по клиническим признакам и на основе ряда функциональных проб.

Функциональные пробы на выявление бронхиальной обструкции по принципу увеличения информативности и сложности могут быть расположены в следующей последовательности: форсированная жизненная емкость, пневмотахометрия, проба Вотчала-Тиффно (ОФВ₁), общая плетизмография тела, которая определяется воздействием атмосферного давления на организм человека, приводящих к изменению структуры связей CO_2 , O_2 , NO , NH . Последние формируют Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, которые в среднем определяют ход биохимических реакций.

Рестриктивная легочная недостаточность связана с уменьшением дыхательной поверхности легкого или способности легкого к увеличению полезного объема (от греч. *restrictio* – ограничение).

При рестриктивной недостаточности уменьшается жизненная емкость и общая емкость легких, снижается дыхательный объем и в еще большей степени альвеолярная вентиляция. Вследствие склерозирования легких выражены нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и диффузии.

Так как легкое растягивается хуже, минутный объем дыхания поддерживается за счет учащения дыхания, что увеличивает вентиляцию мертвого пространства в ущерб эффективной альвеолярной вентиляции.

Одышка при физических усилиях субъективно выявляет дыхательную недостаточность рестриктивной формы, как и при обструкции. Объективно обращает на себя внимание учащенное, неглубокое дыхание (короткое дыхание – быстрый вдох сменяется таким же быстрым выдохом). Экскурсия грудной клетки ограничена. Перкуторный звук

укороченный с тимпаническим оттенком. Нижняя граница легких стоит выше обычной, подвижность нижнего легочного края ограничена. Дыхание ослабленное везикулярное, хрипы трескучие или влажные. Функциональным тестом, подтверждающим рестриктивный характер поражения легких, является снижение ЖЕЛ при нормальном или высоком индексе Тиффно (ФЖЕЛ₁/ЖЕЛ). В комплексе терапии рестриктивной формы дыхательной недостаточности определяющее место занимает оксигенотерапия.

Диффузионная недостаточность чаще всего сочетается с рестриктивными нарушениями внешнего дыхания. Это нарушение, как было сказано выше, касается диффузии кислорода. Поэтому для диффузионной недостаточности характерно наличие гипоксемии без накопления углекислого газа. Характерно выявление или усиление гипоксемии при физических усилиях.

Дыхание кислородом увеличивает градиент давления, позволяет преодолеть эффект снижения диффузии и добиться уменьшения гипоксемии. Особенно эффективна оксигенотерапия. В условиях оксигенотерапии наступает увеличение доступного для утилизации растворенного в плазме крови кислорода. Последний с 0,3мл на 100мл крови при дыхании воздухом при нормальном давлении возрастает до 4мл на 100мл крови в процессе оксигенотерапии под давлением в 2атм.

Сочетанная, смешанная дыхательная недостаточность.

При хронических бронхолегочных заболеваниях дыхательная недостаточность чаще является результатом комбинации нескольких форм. Следует, однако, в конкретных клинических случаях выявлять и выделять основную, определяющую форму дыхательной недостаточности. Так, при обструктивной эмфиземе сочетаются обструктивные, рестриктивные и диффузионные нарушения, ведущими же являются обструктивные, которые определяются изменениями биохимических и биофизических гомеостатических механизмов регуляции мозгового кровообращения и внутренних органов. Буферные системы крови и тканей, как в условиях нормальной жизнедеятельности, так и при воздействии на организм чрезвычайных возмущающих факторов осуществляют поддержание кислотно-щелочного гомеостаза за счет изменения фазовых переходов вещества, прежде всего, липидов. Фазовые переходы обеспечиваются в первую очередь физико-химическими регуляторными механизмами ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АДО₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд. Последние принимают участие в регуляции карбонатной буферной системы. Согласно закону электролитической диссоциации, отношение произведения концентрации ионов к concentra-

ции недиссоциированных молекул является величиной постоянной, т.е.

$$K_{H_2CO_3} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]};$$

$$K_{NaHCO_3} = \frac{[Na^+][HCO_3^-]}{[NaHCO_3]} \quad (4.2; 4.3.)$$

Ион HCO_3^- является общим для каждого компонента системы и поэтому этот ион, образующийся из сильно диссоциирующей соли $NaHCO_3$, будет подавлять образование аналогичного иона из слабой угольной кислоты, т.е. практически все количество ионов HCO_3^- в бикарбонатном буфере будет происходить от диссоциации $NaHCO_3$, где K - константа диссоциации угольной кислоты.

Механизмом формирования фазовых переходов веществ является взаимодействие тромбин-плазминовой системы, определяющей ход биохимических реакций и активность ферментов. Последние лимитируются временными параметрами структурных элементов кардиоцикла взаимодействий кардиореспираторного аппарата и определяют в реальном виде взаимосвязь функции и температуры $Q(T)$.

$$pH \leftrightarrow \frac{0,042 \cdot \frac{QT - PQ}{K} \cdot Na}{0,012 \cdot T \sum - \sum c} \cdot \frac{Tab\delta}{Q} + \frac{Va}{Q} \cdot \frac{ЧП}{ЧД} Q(T) \quad (4.4.)$$

где,

- 0,012 – содержание структурных элементов в нуклиде углерода с массой 0,012 кг
- 0,042 – разница между длиной мышечного и кардиального капилляра,
- $Q(T)$ и PQ – временные параметры кардиоцикла,
- Na и K – концентрация калия и натрия в плазме крови,
- V_a – МОК,
- Q – ЖЕЛ,
- $T_{абд}$ – показатель температур в области пупка,
- T_{\sum} – сумма температурных показателей пяти точек,
- T_c – сумма температуры показателей области синокаротидного синуса,
- ЧП – частота пульса,
- ЧД – частота дыхания,

Q(T) – функция зависимости ФП от температуры, характеризующая диэлектрическую анизотропию фазовых переходов жидких кристаллов (в норме 0,3).

Q(T) важна в связи с тем, что она тесно связана с другими буферными системами и ее состояние зависит также от функций, участвующих в поддержании кислотно-щелочного гомеостаза выделительных органов (периферическое представительство систем САС и ГАС). Таким образом, она является чувствительным индикатором кислотно-щелочного баланса, и определение ее компонентов широко используется для диагностики его расстройств.

Другой буферной системой плазмы является фосфатный буфер, образованный одно- и двухосновными фосфорнокислыми солями:

Одноосновные фосфорные соли являются слабыми кислотами, а двухосновные соли имеют ясно выраженную щелочную реакцию. Принцип действия фосфатного буфера аналогичен карбонатному. Непосредственная роль фосфатного буфера в крови незначительна; этот буфер имеет гораздо большее значение в почечной регуляции кислотно-щелочного гомеостаза. Ему принадлежит также значительная роль в регуляции активной реакции некоторых тканей. В крови же его действие главным образом сводится к поддержанию постоянства и воспроизводству бикарбонатного буфера.

В самом деле, «агрессия» кислот вызывает в системе, содержащей карбонатный и фосфатный буферы, повышение NaCO_3 и снижение NaHCO_3 . Благодаря одновременному присутствию в растворе фосфатного буфера происходит обменная реакция: т.е. избыток H_2CO_3 устраняется, а концентрация NaHCO_3 увеличивается, поддерживая постоянство выражения:

$$[\text{H}^+] = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{NaHCO}_3]} = \frac{1}{20} = \text{const} \quad (4.5.)$$

Исполнительными механизмами при этом являются хемо- и терморцепторные импульсы, идущие из области каротидного синуса, вызывая изменения качества дыхания и кровообращения легких за счет изменения концентрации углекислоты и активность тромбин-лизиновой системы, определяющей концентрацию кислорода. Жизненная емкость легких и однократный форсированный выдох при обструктивном и рестриктивном типе нарушений вентиляции в сравнении с нормой

- 1 – норма: ЖЕЛ=5000 мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=3900 мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=78%;
- 2 – обструкция: ЖЕЛ=5000 мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=2600 мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=52%;
- 3 – рестрикция: ЖЕЛ=2500 мл, ФЖЕЛ₁ (ОФВ₁)=1950 мл, ФЖЕЛ₁: ЖЕЛ=78%.

Третьей буферной системой крови служат белки. Буферные свойства белков определяются их амфотерностью. Белки могут диссоциировать как с образованием H^+ , так и OH^- -ионов по схеме: $H-R-OH \rightarrow OH-R^- + H^+$, реагируя как кислоты и образуя соли со щелочами — щелочные альбуминаты, или $H-R-OH \rightarrow H-R^+ + OH^-$, реагируя как основания и нейтрализуя кислоты с образованием кислых альбуминатов. Характер диссоциации зависит от химической природы белка и от реакции среды. При слабощелочной реакции крови белки диссоциируют преимущественно с образованием H^+ , т.е. ведут себя как слабые кислоты и образуют соли со щелочами (протеинаты), которые при закислении среды отдают эту щелочь.

Буферная емкость белков плазмы по сравнению с бикарбонатами невелика. Наибольшая буферная емкость крови (около 75%) приходится на гемоглобин. В гемоглобине человека содержится 8,1% гистидина — аминокислоты, включающей как кислые ($COOH$), так и основные (NH_2) группы. Буферные свойства гемоглобина обусловлены возможностью взаимодействия кислот с калиевой солью гемоглобина с образованием эквивалентного количества соответствующей калиевой соли и свободного гемоглобина, обладающего свойствами очень слабой органической кислоты. Таким образом могут связываться весьма значительные количества ионов H^+ . Способность связывать H^+ -ионы выражена у солей гемоглобина (Hb) сильнее, чем у солей оксигемоглобина (HbO_2), т.е. Hb является более слабой органической кислотой, чем HbO_2 . Поэтому при диссоциации HbO_2 в тканевых капиллярах на O_2 и Hb появляется дополнительное количество оснований (щелочнореагирующих солей гемоглобина), способных связывать углекислоту, противодействуя снижению pH. И наоборот, оксигенация гемоглобина приводит к вытеснению $NaCO_3$ из бикарбоната.

Эти механизмы, очевидно, могут вступить в действие не только при превращении артериальной крови в венозную и обратно, но и во всех тех случаях, когда изменяется напряжение CO_3 .

Гемоглобин способен также связывать углекислый газ с помощью свободных аминогрупп, образуя карбгемоглобин:

Таким образом, расход бикарбоната $NaHCO_3$ в системе карбонатного буфера при «агрессии» кислот компенсируется за счет щелочных протеинатов, фосфатов и солей гемоглобина.

Чрезвычайно важное значение имеет также обмен ионов Cl^- и HCO_3^- - между эритроцитами и плазмой. Когда концентрация углекислоты в плазме увеличивается, концентрация ионов Cl^- в ней уменьшается, так как ион хлора переходит в эритроциты. Основным источником ионов хлора в плазме является хлорид натрия; следовательно, повышение концентрации угольной кислоты вызывает разрыв связи между Na^+ и Cl^- и их разделение, причем ионы Cl^- входят в эритроциты, а ионы Na^+ остаются в плазме, поскольку мембрана эритроцитов для них практически непроницаема. Создающийся избыток Na^+ соединяется с избытком HCO_3^- , образуя бикарбонат натрия, восполняя его убыль, возникшую в результате закисления крови, и поддерживая тем самым постоянство pH крови.

Снижение напряжения CO_2 вызывает обратный процесс: ионы хлора выходят из эритроцитов, соединяясь с избытком Na^+ , освободившимся из бикарбоната и предупреждая этим защелачивание крови.

Указанные перемещения ионов через полупроницаемую мембрану эритроцитов объясняются одним из правил Доннана, гласящим, что отношения концентраций ионов, способных проходить через мембрану, должны быть равны по обе стороны мембраны. Этот процесс имеет исключительную важность для поддержания pH крови, а соот-

ношение $\frac{\text{Cl}_{\text{эп}}^-}{\text{Cl}_{\text{пл}}^-} = 0,48 - 0,52$ может служить одним из показателей со-

стояния кислотно-щелочного гомеостаза.

Большая роль в поддержании кислотно-щелочного гомеостаза принадлежит буферным системам тканей, которые поддерживают постоянство внутритканевого pH и участвуют в регуляции pH крови. В тканях имеются карбонатная, фосфатная буферные системы. Однако особое значение имеют тканевые белки, которые способны связывать очень большие количества кислот и щелочей. Наиболее выраженной буферной емкостью обладает коллагеновая субстанция соединительной ткани, способная также связывать кислоты путем их адсорбции.

4.13. Гомеостатические обменные процессы, взаимосвязанные с активностью тромбин-плазминовой системы и pH среды.

Весьма существенную роль в регуляции кислотно-щелочного баланса имеют разнообразные обменные процессы, происходящие в тканях, особенно в печени, почках, мышцах.

Органические кислоты могут подвергаться окислению с образованием либо летучих, легко выделяющихся из организма кислот (глав-

ным образом CO_2), либо превращаясь в не кислые вещества. Они могут соединяться с продуктами белкового обмена, полностью или частично утрачивая свои кислые свойства (например, соединение бензойной кислоты с глицином); молочная кислота, в больших количествах образующаяся при усиленной мышечной работе, ресинтезируется в гликоген, кетонные тела — в высшие жирные кислоты и затем в жиры, и т. д. Неорганические кислоты могут быть нейтрализованы солями калия, натрия и освобождающимся при дезаминировании аминокислот аммиаком с образованием аммонийных солей и т.д. Щелочи нейтрализуются главным образом молочной кислотой, которая при сдвиге активной реакции тканей в щелочную сторону усиленно образуется из гликогена.

В поддержании кислотно-щелочного гомеостаза принимает участие и ряд физико-химических процессов: растворение сильных кислот и щелочей в средах с низкой диэлектрической постоянной (например, в липидах), связывание кислот и щелочей различными органическими веществами в недиссоциированные и нерастворимые соли, обмен ионов между клетками различных тканей и кровью и др.

Отмечая важность рассмотренных выше механизмов поддержания кислотно-щелочного гомеостаза, следует признать, что в конечном итоге узловым звеном в рассматриваемой гомеостатической системе является клеточный обмен, так как передвижение анионов и катионов между внутриклеточными секторами и их распределение в этих секторах является, прежде всего, результатом деятельности клеток и подчинено потребностям этой деятельности. Механизмы, обеспечивающие этот обмен, весьма разнообразны. Передвижение ионов зависит от градиента осмотического давления (тканевого давления), проницаемости мембран, взаимосвязанных с фазовыми переходами вещества, динамическим электрическим потенциалом мембран (ПД и ФП) и т. д. Вместе с тем этот обмен ионов находится в тесной связи с состоянием кислотно-щелочного гомеостаза.

Освобождающийся в результате окислительно-восстановительных реакций ион H^+ вызывает увеличение кислотности внутренней среды; когда $[\text{H}^+]$ внутри клеток достигнет определенного значения, ион H^+ выходит во внеклеточное пространство в обмен на ионы K^+ , проникающие в клетку. Такова общая схема процесса.

Однако этот обмен в действительности протекает значительно сложнее. Через клеточную мембрану калий проходит в комбинации с глюкозой и фосфором в виде глюкозо-калий-фосфата. Проникновение K^+ в клетки происходит параллельно с переходом Na^+ во внеклеточное пространство (по механизму «натриевого насоса»). Этот щелочной ион нейтрализует выходящие H^+ -ионы в первый же момент, до того как

вступают в действие легочные и почечные гомеостатические механизмы, предотвращая тем самым повышение кислотности во внеклеточном пространстве. Таким образом осуществляется, с одной стороны, реполяризация клетки и восстановление мембранного потенциала (переход K^+ в клетку) и с другой — компенсация метаболического внутриклеточного ацидоза (накопления H^+), являющегося следствием жизнедеятельности клетки. Явления противоположного характера наблюдаются при катаболических процессах. Мобилизация гликогена, катаболизм белков ведут к высвобождению ионов K^+ , которые потенциально могут привести к внутриклеточному алкалозу. Однако в нормальных условиях этого не происходит, так как K^+ выходит из клетки в обмен на ионы Na^+ и H^+ (в пропорции 3 иона K^+ на 2 иона Na^+ и 1 ион H^+).

Ауторегуляционные процессы, возникающие при изменениях хода биохимических реакций, участвующих в ходе ПОЛ, определяются совокупностью множества факторов ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АДО₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, определяют сосудистые реакции, лежащие в основе ауторегуляции мозгового кровотока и осуществляются в сложной биофизической структуре мозга, характеризующейся нелинейными характеристиками взаимосвязей, объемов и давления жидких сред организма и взаимосвязаны с регуляторными механизмами кардиореспираторной системы, определяемой функцией Q(T) ответственной за фазовые переходы веществ, которые реализуются в процессах образования плотности показателя мочи. При этом удельный вес мочи определяется взаимодействиями Q(T), разницей показателей ОЕЛ — общая емкость легких минус ЖЕЛ — жизненная емкость легких по отношению к ООЛ — остаточному объему легких. Отношением гемоглобина к эритроцитам минус отношение концентрации калия плазмы, концентрации натрия плазмы, а также линейными размерами линейного капилляра, кардиального капилляра, рН среды, по отношению к диаметру эритроцита минус отношение частоты пульса к частоте дыхания и временной характеристике временного интервала к PQ.

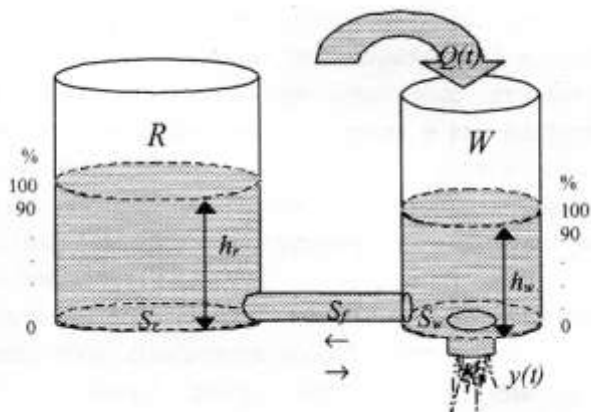


Рис 4.7. Модель энергетического обмена и работы сердца

Параметр h_r (см. рис.4.7.) определяет высоту жидкости в сосуде R и соответствует минутному объему кровообращения с имеющимися в нем субстратами реакций, определяющих концентрацию макроэнергетических веществ во внутренних органах организма, h_w -определяет высоту жидкости в сосуде W , взаимосвязанную с малым кругом кровообращения, и определяет расход энергии на осуществление работы кардиопульмональной системы. Произведение высоты уровня жидкости в сосуде на площадь его основания дает объем жидкости (т.е. запас энергии, в ккал). Параметр S_f площадь сечения соединительного канала определяет инерционность модели (объем жидкости, перетекающей между сосудами: функции $f_{RW}(t)$ и $f_{WR}(t)$). Отношение функций $f_{RW}(t)$ и $f_{WR}(t)$ определяются совокупностью множества факторов ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/Э, Нб, Л, М, Н, Т, Э_о, L, АДО₂, меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд, определяют сосудистые реакции, лежащие в основе ауторегуляции мозгового кровотока и осуществляются в сложной биофизической структуре мозга, характеризующейся нелинейными характеристиками взаимосвязей, объемов и давления жидких сред организма и взаимосвязаны с регуляторными механизмами кардиореспираторной системы, определяемой функцией $Q(T)$, ответственной за фазовые переходы веществ, которые реализуются в процессах образования плотности показателя мочи. При этом удельный вес мочи определяется взаимодействиями $Q(T)$, разницей показателей ОЕЛ (общая емкость легких) минус ЖЕЛ (жизненная емкость легких) по отношению к ООЛ (остаточ-

ному объему легких). Отношением гемоглобина к эритроцитам минус отношение концентрации калия плазмы, концентрации натрия плазмы, а также линейными размерами линейного капилляра, кардиального капилляра, рН среды, по отношению к диаметру эритроцита минус отношение частоты пульса к частоте дыхания и временной характеристики временного интервала к PQ.

Каждый из этих параметров определяется достаточно сложным процессом, включающим обеспечение соответствующими биохимическими субстратами и деятельностью ферментативных систем, а также определенных физиологических систем (нервной, кроветворной, кровеносной, пищеварительной, мочевыделительной). В рамках деятельности этих систем непрерывно происходят фазовые переходы вещества, которые с позиций гормональной регуляции можно рассматривать как автономные звенья единой эрготрофотропной функции вегетативной нервной системы, которая включает системы САС и ГАС, непрерывно регулирующие активность тромбин-плазминовой системы крови. При этом тромбин-плазминовая система обеспечивает деятельность двух фундаментальных противоположных процессов, сопровождающихся изменениями углеводородных и азотсодержащих компонентов биохимических реакций. Оптимизация эффекта достигается посредством активации и структурно-функциональной организации вегетативно-нервной системы, определяющей интегративность метаболических путей внутренних органов. Последняя включает:

1) Управление – комплекс нервных процессов, включающих внешнюю и внутреннюю аферентную передачу аферентных импульсов, идущих с синокаротидной зоны, определяющих поведение газообразных веществ HCO к азотистым субстратам, содержанию кислорода и азота в атмосфере, изменением рН среды за время одного кардиоцикла.

Аферентные импульсы синокаротидной зоны поступают в центральное представительство неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса. В последнем совершается биохимический анализ содержания кислорода, CO₂, рН и температуры и вырабатывается программа поддержания соответствующей гемодинамики, которая реализуется посредством изменения тканевого давления паренхимы головного мозга, взаимосвязанного с фазовыми переходами вещества (липидов, регуляторов клеточной проницаемости). Эти механизмы взаимосвязаны с контролем уровня кальция плазмы, характеристикой временных параметров кардиоцикла PQ, QT, их отношением, а также временной разницей между ними.

2) Синтез – совокупность биохимических процессов, приводящих к выработке определенных молекул, обладающих специфической

биологической активностью. При этом как ферменты, так и вазоактивные вещества возникают в ходе реакции взаимодействия безазотистых соединений (НСО) с газообразными веществами типа оксида азота (NO), азота, с образованием аминотрансфераз – ферментов, катализирующих межмолекулярный перенос аминогрупп между аминокислотами и кетокислотами. В результате переаминирования, происходящего под действием АЛТ, образуется пировиноградная кислота, являющаяся одним из центральных метаболитов углеводного обмена. Последняя под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) восстанавливается в молочную кислоту. При этом происходит окисление восстановленного никотинамидаденинуклеотида (НАД · Н₂):

$$\text{пируват} + \text{НАД} \cdot \text{H}_2 \xrightarrow{\text{ЛДГ}} \text{L лактат} + \text{НАД}.$$

3) Транспорт – процесс переноса биологически активных веществ (в т.ч. и гормонов), от эндокринной железы к месту действия.

4) Метаболизм – ход биохимических реакций, определяющих активность веществ, и их связь с клеточным составом крови, состоянием печени, почек, сердца, легких, т.е. тех органов, где происходят реакции метилирования, ацетилирования, образования глюконовой аминокислоты.

5) Выведение – путем регуляции водного обмена, изменением жидкостных сред организма и ходом свободнорадикального изменения фазовых переходов липидов.

Вышеперечисленные процессы взаимосвязаны с факторами, регулирующими образование и перераспределение жидкости между секторами организма, определяющими осмотическое давление (разница концентрации веществ, растворенных в жидкостях, разделенных полупроницаемой мембраной). Кардиогенный механизм регуляции взаимосвязан с гидродинамическим давлением, возникающим в результате сердечных сокращений, происходящих в определенных временных параметрах кардиоцикла. Баланс между гидростатическим, гидродинамическим и онкотическим давлением в значительной мере определяет перемещение жидкости из сосудов в ткань или наоборот. Третьим фактором, определяющим движение жидкости, – это проницаемость в стенках сосудов и других мембран, включает в себя активные и пассивные процессы. Активные факторы происходят с расходом энергии макроэргических фосфатов, направленных на вывод натрия из клетки и входом калия внутрь клетки. Этот процесс обеспечивает перенос аминокислот и глюкозы в клетку. Все вышеперечисленные факторы срабатывают на уровне лимбикоретикулярного комплекса и гипоталамико-надпочечниковой системы – средств управления контролем процессов эрготрофотропных функций. Механизмом управления при

этом является формирование мозгового кровотока на 100г ткани, который определяется совокупностью факторов формирования рН среды, температуры, кардиогенного механизма, пульмонального механизма, кардиопульмонального механизма, гемодинамического фактора, изменения активности образования молочной и пировиноградной кислоты, а также аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы.

Общим свойством всех процессов в организме человека является то, что они осуществляются за счет энергетических ресурсов организмов. При этом энергетический уровень организма зависит от связей CO_2 , O_2 , NO , NH , атмосферного давления и температуры объекта. При этом носителем энергии в организме человека являются: непрерывно синтезируемые молекулы аденозинтрифосфата (АТФ); углеводы, жиры, белки, служащие для хранения запасов энергии.

Возможность синтеза энергии будет осуществляться, пока существует адекватная гемодинамика, которая взаимосвязана с кровообращением, при этом эти величины взаимосвязаны с клеточным составом крови и деятельностью специализированных внутренних органов (неспецифическими системами головного мозга, сердца, легких, кардиопульмонального механизма, деятельностью почек). Механизмы регуляции мозгового кровотока определяются взаимодействием вышеперечисленных факторов, взаимосвязанных синтезом энергии и ходом реакции ПОЛ и АОС, которые контролируются количеством внеклеточной воды на килограмм веса (X_1), концентрацией натрия плазмы в *мэкв/л* (X_2), количеством плазмы на килограмм веса (X_3), онкотическим давлением (X_4), количеством натрия на килограмм веса (X_5), суточным диурезом на килограмм веса (X_6), концентрацией натрия в моче (X_7), суточным выделением натрия в *мэкв/л* на килограмм веса (X_8). Взаимодействие этих факторов определяет изменение кровотока внутренних органов, где на уровне печени, кишечника и надпочечников из холестерина образуются гормоны альдостерон, кортизон и гидрокортизон. В мозговом слое надпочечников из аминокислот синтезируются адреналин и норадреналин.

Сравнительно-физиологические исследования регуляторных процессов в сосудистой системе головного мозга показали, что сосудистые реакции при сдвигах показателей центральной гемодинамики взаимосвязаны с изменениями хемо- и терморцепторных импульсов в области синокаротидного синуса, который определяет прессорные и депрессорные реакции, изменяя количество углекислоты и кислорода. Эти изменения определяются изменениями массопереноса и фазовыми переходами вещества. Согласно этому представлению, с повышением артериального давления нарушается процесс фильтрации жидкости вследствие изменения отношений прекапиллярного и постка-

пиллярного давления. Учитывая, что мозг заключен в ригидный контейнер, надо полагать, что этот процесс связан с повышением давления в ткани мозга. Вены как сосуды с низким давлением и податливыми стенками коллабируются, и посткапиллярное давление повышается. При снижении артериального давления наблюдается обратная картина.

В основе миогенной концепции лежит феномен, заключающийся в том, что мышечная оболочка артерий реагирует сокращением на повышение и расслаблением на снижение внутрисосудистого давления. Предположительно на этом уровне большое значение в регуляции имеет оксид азота, который, изменяясь количественно, приводит к изменению объема клетки и соответственно, связей CO_2 , O_2 , NO , NH . Последние участвуют в синтезе циклического аденозинмонофосфата. Это соединение формируется, прежде всего, из простагландинов (содержащих только C , H и O_2).

Метаболическая концепция регуляции суммарного мозгового кровообращения предполагает, что первичное падение перфузионного давления ведет к снижению кровотока, которое сказывается на концентрации метаболитов, а изменение концентрации метаболитов уже вторично ведет к изменению просвета сосудов. Среди вазоактивных веществ, которые могут принимать участие в процессе ауторегуляции мозгового кровотока, особое значение придается изменениям pCO_2 в ткани мозга и изменениям pH межклеточной среды и ликвора, что сопровождается активацией тромбин-плазминовой системы и появлением ПРФ.

Нейрогенная концепция ауторегуляции суммарного мозгового кровотока основана на многочисленных данных о богатой иннервации мозговых сосудов, а также хорошо известных фактах о наличии рефлексогенных зон в полости черепа. Согласно этой концепции, рефлекторный механизм является ведущим в процессе ауторегуляции мозгового кровотока.

ГЛАВА 5

Диагностика вегетососудистых пароксизмов на основе математического моделирования функций кровообращения внутренних органов, головного мозга, тромбин – плазминовой системы с помощью прибора неинвазивного определения формулы крови и метаболических параметров жизнедеятельности человека

5.1. Биохимические аспекты регуляции вегетативного гомеостаза.

Уже в течение ряда лет мы развиваем представления о структурно-функциональной организации регуляции гомеостаза на основе взаимодействия внешней среды и организма, реализованного в системе фазовых переходов вещества (PVT). В основе их взаимодействия лежит идея о необходимости и целесообразности рассмотрения патологии нервной системы на уровне автономности и системности кровообращения внутренних органов и головного мозга не в каком-либо одном состоянии, а на фоне меняющегося состояния организма (покой, физическая нагрузка, воздействие физических, химических, психоэмоциональных факторов), которое вызывает структурно-функциональные изменения состояния мозга, взаимосвязанного с изменениями клеточного состава крови, регионарного и общего кровообращения. Изменения регионарного и общего кровообращения обусловлены ходом биохимических преобразований, направленных на регуляцию объемного транспорта кислорода и pH среды. Эти показатели находят отражение в динамике температурных показателей активных точек и временных параметров стабилизации температур областей сонных артерий, подмышечных артерий, абдоминальной области. Вышеперечисленные области с находящимися в них сосудисто-нервными проводниками подвергаются непрерывному воздействию атмосферы и света и через фотохимические реакции определяют степень адекватности или неадекватности хода гидролизных биохимических ферментативных реакций свободного радикального окисления СРО и антиоксидантной защиты – регуляторов эрготрофотропной функции ВНС. Эрготрофотропная функция ВНС включает в себя симпатoadреномедулярную систему (САС) и гипофизарно-адренокартикальную систему (ГАС). САС и ГАС имеют центральное и периферическое представительство, которое особенно выражено в гладких мышцах кровеносных сосудов, в мышцах желудочно-кишечного тракта и сердца. Сущностью взаимо-

действия систем САС и ГАС является преобразование фазовых состояний вещества, зависящее от изменения энергии, находящейся в ангидридных связях калликреин-кининовой системы и тромбопламина и приводящий к появлению ПРФ. В наиболее совершенном виде этот процесс происходит в мышцах, где под влиянием специальных белков (актина и миозина) происходит гидролиз АТФ до АДФ и неорганического фосфора. Этот процесс взаимосвязан с активностью ферментов кардио-респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, эритроцитов, клеток крови и находит отражение в динамике температурных показателей изучаемых точек, которые косвенно отражают активность коферментов – переносчиков протонов и электронов (НАД x H₂ и НАД x H), катализаторов ферментов переноса карбоксильных и аминогрупп: аспаратаминотрансферазы (печени- 96мкмоль/мин; сердечной мышцы – 62 мкмоль/мин; скелетной мускулатуры – 36мкмоль/мин; эритроцитов – 0,8мкмоль/мин); аланинаминотрансферазы (печени – 60мкмоль/мин; сердечной мышцы – 3мкмоль/мин; скелетной мускулатуры – 3мкмоль/мин; эритроцитов – 0,1мкмоль/мин); лактадегидрогеназа (печени – 156мкмоль/мин; сердечной мышцы – 124мкмоль/мин; скелетной мускулатуры – 147мкмоль/мин; эритроцитов – 37мкмоль/мин); креатинкиназы (печени- 0,7мкмоль/мин; сердечной мышцы – 350мкмоль/мин; скелетной мускулатуры – 1030мкмоль/мин; эритроцитов – 0,01мкмоль/мин).

При анализе широкого спектра соматических и неврологических заболеваний нам удалось выявить связь клинических, биохимических потернов, находящих отражение в асимметрии показателей температур в вышеуказанных точках, а также их различные временные параметры стабилизации с активностью изоферментов, определяющих работу сердца, центрального и периферического кровообращения, обусловленного изменениями транспортной функции крови и регулируемой соответствующими активаторами и ингибиторами системы фибринолиза. В результате изменения температуры активных точек и времени их стабилизации происходят изменения в концентрационных временных взаимоотношениях креатининкиназы и аспаратаминотрансферазы. Результатом этого взаимодействия являются изменения коэффициента растворимости кислорода (0,021 – 0,025), взаимосвязанного с температурой, транспортом ионов натрия и калия, а так же регуляцией поддержания необходимой концентрации СО₂.

Взаимодействия лактадегидрогеназы и аланинаминотрансферазы в зависимости от коэффициента растворимости кислорода и активности глутаматдегидрогеназы определяют необходимый объем циркулирующей крови.

Следующим этапом был более детальный анализ температурных показателей и времени их стабилизации с оценкой параметров внешнего и тканевого дыхания. Связь параметров внешнего и тканевого дыхания определяется взаимодействием скорости кислородного потока, коэффициентом растворимости кислорода, сатурацией кислорода крови, содержанием малонового альдегида, диеновых конъюгатов. От взаимоотношения этих параметров зависит динамика образования молочной и пировиноградной кислоты, а также мочевины, креатинина, небелковых азотистых соединений, некоторых аминокислот, концентрация основных ферментов – регуляторов кининов и ангиотензинов. Показано, что значения температурных показателей абдоминальной области играют большую роль в формировании перфозиионного давления, концентрационных показателей ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), взаимосвязанных с динамикой базального давления сфинтера Оди (23, 26, 27, 28, 30, 41, 51, 54, 56, 67, 69, 100, 121, 128, 130, 132, 138, 155, 156, 157, 166, 167, 170, 174).

Изменения клинического течения любого заболевания находят отражение в регуляции вегетативного гомеостаза и детерминированы мощными энергетическими механизмами, изменяющими характер углеводного, белкового и жирового обмена. Включение их в адаптационный механизм регуляции гомеостаза зависит от индивидуальных особенностей организма, возраста, пола, веса, исходного состояния регуляторных механизмов гомеостаза.

На основании обобщения научных исследований была предложена математическая модель метаболизма и кровообращения, которая позволила получить конкретные для данного больного показатели, определяющие состояние различных регуляторных структурно-функциональных систем организма, и выделить наиболее важные патогенетические звенья, вызывающие изменения вегетативного обеспечения функций, энергогенеза и причины, осложняющие и определяющие исход заболевания.

5.2. Теоретическая и практическая значимость разработанного метода

Была установлена закономерность структурно-функциональной зависимости механизмов возникновения вегетативной недостаточности, обусловленной нарушениями деятельности внутренних органов, которая сопровождалась изменениями периферического клеточного состава крови, сосудистой и клеточной проницаемости; нарушениями формирования АД, системной и церебральной гемодинамики, что позволило при самых ограниченных

инструментально-биохимических методах обследования объективно оценить состояние больного, определить причину возникновения несоответствия показателей АД метаболическим потребностям организма и прогнозировать течение заболевания. На основе применения расчётных методов молекулярной механики, молекулярной динамики и термодинамики авторами было установлено, что об основных ферментативных параметрах гомеостаза, показателях формулы крови и гемодинамики, можно судить по состоянию некоторых «референтных» биологически активных точек на поверхности тела человека, в которых, в общем виде, представлена потенциальная энергия связей элементов (H, C, O, N, NH, NO): $V=V_1+V_2+V_3+V_4+V_5+V_6$, где V_1 – энергия ковалентных связей как функция расстояния между ядрами; V_2 – энергия, связанная с отклонениями от оптимальных валентных углов; V_3 – энергия, описывающая зависимость энергии от торсионных углов; V_4 – энергия ван-дер-ваальсовых взаимодействий между каждой парой атомов; V_5 – энергия взаимодействия между каким-либо атомом и атомом водорода, если последний участвует в образовании водородной связи; V_6 – энергия электростатического притяжения или отталкивания между заряженными атомами. Каждый потенциал V является функцией отклонения структурных параметров молекулы от некоторого гипотетического равновесного состояния (которое определяется межъядерными расстояниями металлосодержащих протеидов (в среднем 0,3 нм), энтальпией энергии разрыва связей (H, C, O, N, NH, NO) – 1336 кДжмоль/с, суммарной энергией синтеза связи 2270 кДжмоль/с).

Используя методы молекулярной механики и молекулярной динамики, авторы смогли количественно описать формулу крови как функцию теплоотдачи, определяемую активностью ферментов гемопропротеидов, устанавливающих количественную зависимость распределения минутного объема кровообращения (МОК) по внутренним органам. Используя температурные показатели вышеназванных исследованных областей как функции, описывающие зависимость энтальпии и энтропии энергии гемопропротеидов от изменений температурных показателей биологически активных точек, доказано, что преобразование энергии изменяет соотношение основных (р10 – цитохром C) и кислых (р1к – миоглобина) белков, гемоглобина, инсулина. Взаимодействие последних приводят к изменению потенциальной энергии связей элементов, меняя рН среды. Эти изменения сопровождаются конформационными перестройками и определяют активность ферментов типа NAD (окисленная и восстановленная форма). В системе NAD каждый атом углерода (всего 14) связан в связь с группами C=O и NH. Значение р10 цитохрома C-10,6, миоглобина 7,0, гемоглобина 7,07; а зна-

чения (рК) инсулина 5,35. Значения рН кислых и основных белков по отношению к сумме (референтных) температур биологически активных точек определяют активность ферментативных систем (для NAD 0,07 с), определяющих необходимую реакцию ЛРК и ГНС.

Принципиальное значение имеет факт установления зависимости формирования гемо- и ликвородинамических расстройств в зависимости от температурных показателей каротидных точек по отношению к абдоминальным и их связь с составом периферической крови, определяющим изменение вегетативного обеспечения функций организма. Изменения системного порядка взаимосвязаны с активностью ТПС и клинически проявляются в изменениях гомеостатического: температуры, рН, концентрационных показателей углеводного, белкового, жирового обмена, ионного состава. При этом возникающие изменения кровообращения направлены на оптимизацию скорости образования и выведения метаболитов из организма, достигаемой включением в систему регуляции водных секторов с активным участием печени, селезёнки, ЖКТ, почек. (155 – 157, 160, 161, 167, 169, 170, 171).

Большое практическое значение имеет разработанный алгоритм экстренной индивидуальной оценки основных параметров кровообращения, ликвородинамических расстройств и расстройств церебрального кровотока, основанный на количественных показателях тромбин-плазминовой системы. Активность последней связана с изменениями клеточной, сосудистой проницаемости, механизмами фильтрации и резорбции жидкости, а также с образованием фибриногена и плазмина. При этом возникающие цепные реакции изменения клеточного состава крови, биохимического хода реакций определяются изменениями температуры исследуемых точек, которые, изменяя коэффициент растворимости газов в воде (кислород – 0,023, азот – 0,012, углекислый газ – 0,555), определяют скорость доставки кислорода и его потребление.

Все это программно реализовано на персональном компьютере и состоит из блоков, оценивающих изменения электролитного состава плазмы, углеводного, белкового, жирового обмена, определяющих нарушения кислотно-основного и водного состава; гемодинамические параметры большого и малого круга кровообращения, а также количественные показатели церебральной гемодинамики с расчетными показателями ликворного давления и тромбин-литической системы.

5.3. Методика исследования

Для получения биохимических и гемодинамических, тромбин-литических показателей необходимо внести в базу данных ФИО пациента, пол, возраст, пульс и частоту дыхания, предварительный диагноз. Затем наложить, специально разработанные, микропроцессоры на активные области (после предварительного обезжиривания кожи и микропроцессоров): микропроцессор синего цвета на область разветвления сонной артерии (на наружную и внутреннюю) с левой стороны, зеленого цвета – с правой стороны; микропроцессор желтого цвета – в левую подмышечную впадину, фиолетового цвета – в правую; красного цвета на абдоминальная область (внутри пупочной впадины). Нажать на клавиатуре F9 или меню «Пуск». Обработка информации длится, в зависимости от состояния пациента, 180-720сек. Окончание обследования контролируется продвижением синей полосы прогресса работы прибора. После ее полного заполнения, полоса исчезает. Поля клинического анализа формулы крови будут заполнены. Для просмотра дополнительных показателей достаточно нажать F2. После чего появиться дополнительная панель результатов. На ней есть цветные окна. При наведении курсора мышки на эти окна, внизу на панели появляются общепринятые нормы данного показателя.



Вышеназванные области выбраны в результате длительного экспериментального изучения и являются составными частями кровообращения, отражающими его изменения на микроциркуляторном уровне и обусловлены взаимодействием притока на уровне артерии, оттока на уровне вены и сброса в лимфатическую систему. Все вместе взятые точки отражают активность структурно-функциональной единицы унифицированной системы кровообращения, в которой происходят биохимические реакции, сопровождающиеся биофизическими изменениями структурной единицы. Биохимические и биофизические преобразования сопровождаются изменениями дыхания, кровообращения и перераспределением водных пространств клеточного, межклеточного и сосудистых секторов. Эти изменения определяют количественные концентрационные показатели системы электролитов, углеводов, липидов, аминокислот, мочевины и взаимосвязаны с изменениями термодинамики биохимических и ферментативных реакций.

После завершения обработки информации, программа выдает данные клинического анализа крови, биохимические, гемодинамические, метаболические и др. показатели.

Пример исследования пациента:

<p>*****Программа УСПЕХ*****</p> <p>**Прибор неинвазивной диагностики формулы крови и биохимических**</p> <p>*****регуляторных показателей метаболизма и кровообращения*****</p> <p>*****Малыхина-Пулавского*****</p> <p>30.09.2004 17:10:03 Иванова И.И. пол:ж</p> <hr/> <p>Возраст:53 Вес:85 Частота дых.:18 Пульс:90 738</p> <hr/> <p>35,020 34,890 35,030 178,11 36,580 36,590</p> <hr/> <p>Предварительный диагноз: Астма,180_100 Формула крови:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Гемоглобин : 117,25 г/л 2. Эритроциты : 4,17 у 1мм.куб. 3. Лимфоциты : 24,35 % 4. Лейкоциты : 8,15 5. Н.сег.-ядерн : 58,52 % 6. СОЭ : 21,02 мм/час 7. Эозинофилы : 0,99 % 8. Моноциты : 8,22 % 9. Н.палочко-яд : 7,91 % <hr/> <p>Электролитный обмен:</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Концентрация Са (норма 2,02..2,2) : 2,4 ммоль/л
--

11. Концентрация Mg (норма 0,85..0,95) : 0,974 ммоль/л
12. Концентрация K (норма 4,14..4,56) : 4,262 ммоль/л
13. Концентрация Na (норма 137..147) : 143,705 ммоль/л

Свёртывающая система:

14. Начало свёртывания крови: 2`33`` мин. сек.
15. Конец свёртывания крови : 3`29`` мин. сек.
16. Тромбоциты : 280,8 тыс.
17. Гематокрит (норма 39..45) : 38,9 %

Ферментативная система:

18. AST (норма 0,1..0,45) : 0,136 ммоль/л
19. ALT (норма 0,1..0,68) : 0,183 ммоль/л
20. AST (норма 8..40) : 8,906 Е/л
21. ALT (норма 5..30) : 9,990 Е/л
22. ALT/AST : 1,340
23. Амилаза (норма 12..32) : 12,4 г/л/час
24. Билирубин (норма 8,35...20,52) : 15,1 мкмоль/л
25. Билирубин прямой (норма 2,2..6,1) : 2,6 мкмоль/л
26. Билирубин непрямой (норма --) : 12,6 мкмоль/л
27. Концентрация белка плазмы (г/л) : 90,9 г/л

Транспорт и потребление кислорода:

28. Плотность плазмы (норма 1048..1055) : 1050
29. Объём циркулирующей крови (норма 68..70 мужч.) (норма 65..69 жен.) : 68,5 мл/кг
30. Минутный объём кровообращения : 6161,0 мл/мин
31. Скорость оксигинации : 229,2
32. Поверхность газообмена : 3810,9 м.кв.
33. Жизненная ёмкость лёгких : 4114,4 мл.
34. Транспорт кислорода (норма 900..1200 мл/мин.) : 1247,8 мл.
35. Потребление O₂ на 100г. ткани головного мозга (норма 3.12) : 3,1
36. насыщение артериальной крови O₂ (норма 95%..98%) : 96,9 %
37. Сердечный выброс (норма 80 мл.) : 75,7 мл
38. Потребление O₂ на кг : 5,0 мл/мин/кг
39. Легочная вентиляция (норма 4..10 мл/мин) : 12,6 л/мин
40. Потребление O₂ ml/min (норма 200..250) : 188,6 мл/мин
41. Потребление O₂ миокардом (норма 7..10 мл/мин) : 9,3 мл/мин
42. Дефицит циркулирующей крови : 39,2
43. Жизненный объём лёгких в фазе экипации : 2800,85
44. Максимальный воздушный поток (норма муж. 74..116 л/мин) : 130,7
45. Тест Тиффно (норма муж. 84..110, женщ 86..109 %) : 69,7

46. Фибриноген (норма 2,0..3,5) : 3,3
47. Концентрация креатинину (норма 55..90) : 71,5 мкмоль/л
48. Дофамингидролаза (норма 31,5..32,5) : 27,2 ---/-
49. Концентрация молочной кислоты (норма 0.99..1,38 ммоль/л) : 1,5 ммоль/л
50. Концентрация мочевины (норма 2,5..8,3) : 4,3 ммоль/л
51. Концентрация глюкозы (норма 4..6) : 4,2 ммоль/л
52. Триглицериды (норма 0,55..1,85) : 0,8 ммоль/л

53. Холестерин (норма 3,0..6,5) : 4,0 ммоль/л
54. В-липопротеиды : 30,4 ммоль/л

55. В-липопротеиды (норма 3..6) : 2,98 г/л
56. Липопротеиды низкой плотности (норма 00,00..00,00 пик/мм.кв.) : 146,13 пик/мм.кв.
57. Липопротеиды очень низкой плотности (норма 57,69..76,92 пик/мм.кв.) : 64,15 пик/мм.кв.
58. Липопротеиды высокой плотности 2а (норма 0..0) : 53,75 пик/мм.кв.

Транспорт и потребление углекислого газа CO₂:

59. Выделение CO₂ (норма 119..182,4 мл/мин) : 636,5 мл/мин
60. Суммарное содержание CO₂ в венозной крови (норма 51..53): 45,7 мл/100г.ткани
61. Содержание CO₂ в венозной крови (норма 39..45) : 40,7 мм.рт.ст.
62. Скорость продукции CO₂ мл/мин (норма 150..340) : 340,5 мл/мин

Кровоток внутренних органов в % к общему кровотоку:

63. Кровоток миокарда (норма 4.67%) : 4,0 % от общ.кровотока
64. Кровоток скелетных мышц (норма 15.75%) : 15,8 % от общ.кровотока
65. Кровоток головного мозга (норма 13.86%) : 14,6 % от общ.кровотока
66. Печёночно-портальный кровоток (норма 27.78%) : 25,8 % от общ.кровотока
67. Почечный кровоток (норма 23.34%) : 21,1 % от общ.кровотока
68. Кровоток кожи (норма 8.55%) : 9,2 % от общ.кровотока
69. Кровоток остальных органов (норма 6.23%) : 4,4 % от общ.кровотока

Кровоток внутренних органов в мл/мин:

70. Кровоток миокарда : 302,0 мл/мин
71. Кровоток скелетных мышц : 1205,8 мл/мин
72. Кровоток головного мозга : 789,6 мл/мин
73. Печёночный кровоток : 1960,4 мл/мин
74. Почечный кровоток : 1602,8 мл/мин
75. Кровоток кожи : 709,6 мл/мин
76. Кровоток остальных органов : 334,1 мл/мин

77. Ацетилхолин : 22,4 мкмоль/литр
78. Ацетилхолинэстераза эритроцитов : 267,3 мкмоль/литр

Временные интервалы кардиомеханики:

79. Интервал PQ : 0,160 сек
80. Интервал QT : 0,343 сек
81. Интервал QRS : 0,090 сек
82. Сокращение миокарда левого желудочка сердца (норма 60%..85%) : 54,7 %
83. Артериальное давление систолическое : 181,3 мм.рт.ст
84. Артериальное давление диастолическое : 113,0 мм.рт.ст
85. Сопrotивление малого круга кровообращения (норма 140..150) : 152,8 дин/см*сек
86. Ширина третьего желудочка головного мозга (норма 4..6 мм) : 6,5 мм
87. Давление спинно-мозговой жидкости (норма 90..140 мм.вод.ст.) : 144,6 мм.вод.ст.
88. Центральное венозное давление (норма 70..150 мм.вод.ст.) : 106,3 мм.вод.ст.
89. Время кровообращения большого круга (норма 16,0..23,0) : 23,9 сек
90. Время кровообращения малого круга (норма 4,0..5,5) : 5,8 сек

91. Спектральная длина волны поглощения CO₂ в крови (норма 4,165..4,335) : 5,121 мкм
92. Спектральная длина волны поглощения окиси азота N₂O в крови (норма 3,7828..3,9372) : 3,574 мкм
93. Концентрация H₂ желудочного сока (норма 1,2..1,7) : 1,4
94. PH (норма 7,36..7,45) : 7,43
95. SH (норма 7,32..7,40) : 6,62
96. Работа сердца Дж : 0,85 норма:0.692...0.788

Предварительный диагноз:

Гипертоническая болезнь.

Ишемическая болезнь сердца.

Остеохондроз позвоночника. Нарушение водно-электролитного обмена. Изменение Ca плазмы (Ca костной ткани).

Дисфункция кишечника, преимущественно толстого отдела. (Неспецифический язвенный колит?). Необходимо обследование органов малого таза и кишечника.

Нарушение функции ЖКТ (хронический гастрит, гастродуоденит?).

Изменена спектральная длина волны поглощения N₂O. Снижен кровоток органов малого таза, необходимо обследование у гинеколога, проктолога и гастроэнтеролога.

Гипертензия малого круга кровообращения.

Ширина третьего желудочка головного мозга =6,5см.

Необходимо исключить нарушение атрио-вентрикулярной проводимости (необходимо ЭКГ в динамике).

Необходимо исключить пульмональный механизм нарушения гомеостаза (рестриктивный тип нарушения функции лёгких).

Изменения биохимических показателей ионного обмена, ферментативного обмена, системы внешнего дыхания, свертывающей системы крови и гемодинамики связаны с энергетическим обменом сердца, легких, внутренних органов, а также головного мозга. Энергетическое обеспечение зависит, с одной стороны, от линейной скорости кровотока, а с другой, от его реологических свойств, т.е. сочетание взаимодействия кининовой и ренин-ангиотензиновой ферментативных систем. С несущественными оговорками можно считать, что имеется аналогия между следующими парами величин : концентрация вещества и температура (т.е. внутренняя энергия, равная $C_v T$, где C_v – удельная теплоемкость); диффузионный поток и поток тепла. Отношение теплоемкости C_v и теплопроводности к покоящейся крови и ее составляющим близки к соответствующим величинам: для воды – C_v -4,19 кДж/кг.градус; для плазмы – C_v -3,94кДж/кг.градус; для эритроцитов - C_v -3,22кДж/кг.градус. При этом работа сердца оценивается по кровообращению внутренних органов, взаимосвязанных линейным кровотоком и может измеряться в м.сек⁻¹. Единица измерения энергии равна половине произведения массы на квадрат скорости(кг.м.сек⁻²), что совпадает с единицей измерения работы. Взаимосвязь линейной скорости кровотока и его

реологических свойств зависит от активности систем САС и ГАС, а также тромбин-лизиновой системы. Все вышеназванные системы связаны с теплопроводностью и количественным показателем гематокрита. Эмперическая формула, выражающая зависимость величины гематокрита от работы сердца и показателей температур в диапазоне исследований, имеет вид

$$H = \frac{A \cdot (Q_T - P_Q) \cdot \sum T \frac{ЧП}{ЧД}}{C_v} \quad (5.1.)$$

Где H – гематокрит; A – работа сердца; Q_T – временной интервал реполяризации миокарда; P_Q – временной интервал предсердного комплекса; $\sum T$ – сумма температур исследуемых точек; ЧП – частота пульса; ЧД – частота дыхания; C_v – теплоемкость.

Системное воздействие химических и физических факторов внешней среды, системы кроветворения и периферического состава крови объединило в один функциональный блок мотивационно-эмоциональные и вегетативные реакции организма, связанные с синтезом белков и формированием небелковых азотистых компонентов. Все формулы поведения человека энергетически обеспечиваются синтезом и разрушением углеводов, аминокислот, жиров, аминокислот, образованием серотонина и глюкозы в физиологических нормах, возможных при соответствии метаболизма и кровообращения внутренних органов, достигаемого соответствующей гемодинамикой. Это соответствие достигается регуляцией САС, ГАС и тромбин-плазминовой системой, взаимосвязанной с кровообращением желудочно-кишечного тракта, принимающего непосредственное участие в распределении и обмене натрия и калия, водного обмена, азотистого обмена, с участием лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК), гипоталамуса и лимбической системы.

Совершенно не случайно лимбическая система определяется и как «эмоциональный», и как «висцеральный» мозг. Психовегетативные отношения отлажены и закономерно функционируют у здорового человека, в патологии формируется уже патологический психовегетативный синдром, внутри которого сохраняются взаимоотношения между нарушенной мотивационно-эмоциональной системой и неадекватным (избыточным или недостаточным) вегетативным сопровождением, что в биохимическом плане означает нарушение скорости выведения CO_2 , изменения коэффициента растворимости кислорода, находящегося в линейной зависимости от работы сердца, внутренних органов и темпе-

ратуры. Степень психовегетативных расстройств хорошо отражает уровень нарушения адаптивной, приспособительной деятельности, обеспечиваемой головным мозгом и, особенно, лимбико-ретикулярным комплексом, обеспечивающим необходимую степень скорости образования серотонина и глюкозы, а также их нейтрализацию за счет слаженной деятельности гипоталамической области (регулятора водного и температурного факторов). Психовегетативные расстройства проявляются психическими нарушениями при изменениях скорости доставки кислорода, взаимосвязанной со скоростью образования оксида азота и выделения CO_2 . (48, 54, 56, 57, 58, 64, 67, 75, 76, 93, 95, 96). При их нарушениях доминируют тревожные, депрессивные, ипохондрические, астенические, истерические феномены, проявляющиеся расстройствами во многих полисистемных сдвигах образования азотистых соединений.

Традиционно возникновение вегетативных кризов связывают с активацией симпатической нервной системы, гуморальными посредниками которой являются адреналин и норадреналин – регуляторы сосудистого тонуса, которые вырабатываются во внутренних органах и в клетках мозгового слоя надпочечников. При этом адреналин, норадреналин и дофамин являются звеньями в ряду превращений аминокислот фенилаланина и тирозина. Euler (1969г) выделил реакции симпатoadреналовой системы на нагрузку: первый тип – отражает неспецифическую реакцию и характеризуется выбросом адреналина; второй тип – отражает преимущественно гемодинамические изменения; третий тип – сопровождается метаболическими изменениями с вовлечением в процесс адреналина, норадреналина и дофамина. Нормальными величинами суточной экскреции адреналина принято считать 2,7 – 8,0 мкг, норадреналина – 8,0 -40,0 мкг, дофамина – 115,0 – 450,0 мкг.

В последние годы появились публикации, которые раскрывают роль нарушения хода ПОЛ (перекисного окисления липидов) и АОС (антиоксидантной системы) в механизмах повреждения ткани мозга после развития вазоспазма и фокальной церебральной ишемии (N.Vila et al., 2003; G.Z. Feuerstein et al., 1994), сопровождающихся изменениями иммунологического статуса. В связи с этим особый интерес представляет изучение именно этих веществ как в момент криза, так и в межкризовый период.

Согласно нашим исследованиям, с помощью неинвазивного метода, выявлено некоторое увеличение содержания адреналина в плазме крови непосредственно перед провоцированием криза. При исследовании содержания катехоламинов в межкризовом периоде не было обнаружено существенного и устойчивого их повышения по

сравнению с контрольной группой, что подтверждается данными и других исследователей (O.G.Cameron, 1987). Среди других биохимических показателей, характерных для вегетативных кризов, можно отметить устойчивый биохимический паттерн, отражающий респираторный алкалоз (увеличение HCO_3 , pH, снижение PCO_2 , уровня кальция и фосфора. Кроме того, в кризах (как спонтанных, так и спровоцированных) возрастает уровень пролактина, соматотропного гормона и кортизола. Исследования кризов, спровоцированных лактатом, позволили обнаружить ряд факторов, которые могут играть существенную роль в понимании патогенеза кризов. Известно, что повышенный уровень церебрального CO_2 является сильным стимулятором лактатцидоза. В то время как вводимый лактат, содержание которого в крови больных нарастает быстрее, чем у здоровых, метаболизируется до CO_2 , способствует быстрому накоплению CO_2 в мозге. По нашим данным, повышение мозгового CO_2 является общим механизмом кризогенного действия, обусловленного изменениями коэффициента растворимости кислорода. Изменение коэффициента растворимости кислорода сопровождаются реакциями как при вдыхании CO_2 , так и при введении лактата, что также согласуется с данными других исследователей (D.B.Carr, D.V.Sheehan, 1984). По нашему мнению, у больных при определенных температурных показателях имеется повышенная чувствительность хеморецепторных зон ствола головного мозга к резким изменениям pH, возникающим при увеличении соотношения лактат – пируват, определяющих изоферментный спектр ЛДГ. Как ишемия, так и пассивный подъем соотношения лактат – пируват снижают внутриклеточный pH в медулярных хеморецепторах с последующими клиническими проявлениями ВК, возникновение которых сопровождается вазоспазмом. Эта патологическая вазоконстрикция, при которой нарушается соответствие между метаболическими потребностями нейронов головного мозга и кровотоком. Вазоспазм может быть результатом увеличения проницаемости мембран клеток для Ca^{2+} , усилением мобилизации его из внутриклеточных депо. Эти процессы контролируются цАМФ и цГМФ. Однако известно, что увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} может служить также пусковым моментом ряда патологических процессов, в том числе и распада липидов, которые входят в состав клеточных мембран, и увеличения белкового катаболизма. В свою очередь, в результате деградации клеточных мембран, которые содержат фосфолипиды, освобождаются жирные кислоты, в первую очередь арахидоновая, количество которой увеличивается по мере углубления ишемии и изменения pH. Исследования показали, что у больных ИБС содержание альфа-липо-протеинового холестерина ниже, чем у больных без признаков ИБС. Предложено в качестве марке-

ра рассчитывать холестериновый коэффициент атерогенности (К) на основании определения общего холестерина и холестерина ЛПВП к холестерину, умноженному на липопротеиды высокой плотности. Чем выше этот коэффициент, тем выше опасность развития ИБС. Увеличение содержания холестерина в плазме крови (норма – 3,9 – 7,2 ммоль/ л) наблюдается при миксидеме, диабете, беременности, при липоидном нефрозе, атеросклерозе. Снижение содержания холестерина в плазме отмечается при гипертириозе, кахексии, хронической сердечной недостаточности, легочном туберкулезе, панкреатите и острых заболеваниях печени. Холестерин является предшественником целого ряда биологически активных соединений: половых гормонов, кортикостероидов, желчных кислот, витаминов группы Д.

Энергетический уровень соответствия метаболизма и кровообращения (соотношений эрго- и трофотропной функции ВНС) зависит от скорости доставки кислорода к органам. Скорость доставки кислорода к органам, в свою очередь, зависит от многих патогенетических факторов, прежде всего от состояния церебральной и центральной гемодинамики и их взаимосвязи, определяемой ходом ПОЛ и АОС, находящихся под афферентивным контролем гипоталамуса и зоны каротидного синуса – регулятора CO_2 . В последнем контролируются средние значения АД, с модуляцией частот (высоких и низких), путем анализа качества возбуждающего характера (субстраты реакций изменения активности ферментов), которые находятся в частотном характере в диапазоне от 1000 до 20000 Гг (Repcous, E. Constantinescu, P. 1964). Предполагается, что необходимая частота достигается, изменением амплитуды и временем формирования восходящей и нисходящей ее частей при неизменной длине волны. Эти показатели находятся во взаимосвязи с эритроцитами и тромбоцитами с имеющимися в них субстратами и ферментами, определяющими активность ТПС. Субстраты и ферменты изменяют в зависимости от температуры ход биохимических окислительных и восстановительных реакций, происходящих в клетках крови, межклеточных пространствах внутренних органов. При этом окисление глюкозы с образованием двуокиси углерода и воды является основной реакцией. Эти реакции идут последовательно через: этап гликолиза, включающего одиннадцать ступеней; цикл лимонной кислоты (цикл Кребса – 10 ступеней); этап дегидрирования включает 6 ступеней. При недостатке глюкозы возникают катаболические реакции с превращением глютаминовой кислоты: образованием глютамина, т.е. удалением излишка аммониевых субстратов из нейронов. Аммиак экстрагирует альфакетаглютаровую кислоту из последовательности цикла Кребса, что приводит к образованию гамма-аминобутировой кислоты, которая вызывает появление серной кислоты.

Для хода этих реакций необходимые субстраты возникают из последовательного окисления свободных жирных кислот, углеводов – производителей молочной и пировиноградной кислоты, участвующих в формировании количественных параметров кровообращения.

5.4. Параметры центральной и церебральной гемодинамики.

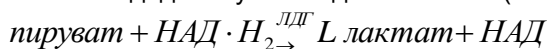
Изучался следующий набор параметров центральной и церебральной гемодинамики: минутный объем крови (МОК), ударный объем крови (УОК), объемная скорость выброса крови (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), общее периферическое сопротивление (ОПС), сердечный индекс (СИ), определяющий тип гемодинамики, объемная скорость мозгового кровотока (МК), ее соотношение с минутным объемом сердца (И м/о), амплитуда (А) пульсации сонных артерий, время, а также время пульсации амплитуды (α).

Перечисленные количественные показатели центральной и церебральной гемодинамики взаимосвязаны со структурно-кинетическими элементами крови, определяющими ход биохимических и биофизических преобразований на уровне микроциркуляторного русла кровообращения. Эти преобразования находятся под контролем эрготрофотропной функции ВНС, взаимосвязанного с воздействием меняющегося температурного режима. Температурный режим изменяет биохимическую регуляцию активности ферментов и вазоактивных веществ – регуляторов ПОЛ и АОС, которые находятся под контролем САС и ГАС, а также тромбин- плазминовой системы, регулирующей активность карбоксикапепсина, кининов и ангеотензинов. При этом как ферменты, так и вазоактивные вещества возникают в ходе реакции взаимодействия газообразных безазотистых соединений (HCO) с газообразными веществами типа оксида азота (NO), азота, с образованием аминотрансфераз – ферментов, катализирующих межмолекулярный перенос аминокрупп между аминокислотами и кетокислотами в последующем порядке:

L-аланин, α -кетоглутаровая кислота \leftrightarrow пировиноградная кислота, L-глутаминовая кислота;

L-аспарагиновая кислота, α -кетоглутаровая кислота, щавелевоуксусная кислота, L-глутамин.

В ходе этих реакций происходит окисление восстановленного никотин-амидаденинуклеотида (НАД \cdot H_2):



Равновесие этой реакции происходит при рН 6,9, когда превращение $\text{НАД} \cdot \text{H}_2$ в НАД эквимольно превращению пирувата в лактат.

При этом по изменению рассчитанной оптической плотности и длины волны 340 нм можно судить об убыли НАД·Н₂ и по длине волны 280 нм, возникающих в ходе биохимических реакций, можно определять концентрацию пировиноградной кислоты. Количество пировиноградной кислоты в крови рассчитывается по формуле (5.2.):

$$\left(\frac{E_1 - E_2}{\rho_m} \right) \cdot \frac{CO_2}{CCO_2} \rightarrow \frac{d \cdot \text{эритроцита} \cdot 30000 \cdot \text{АмД} - \sum T_{m1...m5} \text{мкмоль пирувата} / \lambda}{\sum T_{n.5...A}} \leftrightarrow$$

$$\leftrightarrow \frac{\rho_m + \sum T_{n.5}}{\rho_H} \cdot \frac{CN - CO_2}{CO_2} \cdot \frac{\sum - T_{n.5} - T_{abd}}{\sum - \sum_{\lambda_{ll} + \lambda_{ll}}} \cdot \frac{A}{a} = \text{мкмоль пирувата} / \lambda$$

в норме $89,1 \pm 6,29$ мкмоль пируват/л,

где E_1 – сумма температурных показателей областей бифуркации сонных артерий слева и справа; E_2 – показатель температур абдоминальной области; ρ_m – плотность мочи; 1525 – коэффициент отношения содержания кислорода атмосферы к углекислому газу атмосферы; ρ_H – концентрация водородных протонов; CN – содержание азота в атмосфере; CCO_2 – содержание кислорода в атмосфере; A – амплитуда пульсации сонных артерий, a – время восходящей и нисходящей частей амплитуды.

Предполагается, что пировиноградная кислота вступает в реакцию с L-лактатом и посредством ЛДГ переводит НАД из окисленной в восстановленную форму. Ход этих реакций взаимосвязан с температурой и pH среды, состоянием солевого баланса (количественные показатели натрия, калия, кальция, хлора). Эти биохимические реакции определяют ход обменных процессов организма с кислородом и азотом атмосферы, которые в зависимости от pH, изменяют потребление кислорода на 100 г мозговой ткани.

Закономерности, определяющие ход вышеуказанных реакций, взаимосвязаны с процессами гликолиза, цикла Кребса, процессами периаминарования и декарбоксилирования аминокислот, которые принимают непосредственное участие в регуляции гемодинамики головного мозга. При этом кровь представляет собой часть внутренней среды организма с определенной концентрацией переносимых ею веществ, в том числе кислорода и углекислоты.

При анализе всей совокупности факторов определяются количественные параметры гемодинамики: амплитуда (A) пульсации сонной артерии слева и справа, время амплитуды (α), ударный объем крови (УОК), минутный объем крови (МОК), объемная скорость выброса крови (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), общее

периферическое сопротивление (ОПС), сердечный индекс (СИ), определяющий тип гемодинамики, объемная скорость мозгового кровотока (МК), ее соотношение с минутным объемом сердца (И м/о). Все эти количественные показатели находятся под системой внутриклеточного контроля гормонального регулирования. Гормональные действия на гемодинамику выражаются в воздействии на ритм сердца, силу сердечных сокращений, дебит сердца, тонус артериол, осмолярность, объем циркулирующей крови, объем циркулирующей плазмы, регуляции диуреза. В коагололитической системе действует группа эстрогенных и тиреоидных гормонов, влияющих на метаболизм посредством электролитного контроля. Щитовидная железа играет важную роль в механизмах фибринолиза. Гормоны T_3 , T_4 оказывают тормозящее влияние на активаторы плазменогена и стимулируют ингибиторы. Действие гормонов, играющих важную роль в гидроэлектролитическом равновесии, можно свести к следующему: повышение реабсорбции воды, антогонизация ионного транспорта, антогонизация альдостерона; торможение процессов стимуляции альдостерона посредством глюкокортикоидов. Наиболее простая система, в которой гормон действует на специфические клетки, контролируемая переменная величина, непосредственно управляющая выделением гормона железой, работает в системах урегулирования: инсулин-гликемия, глюкагон-гликемия, паратгормон-кальциемия, альдостерон-натриемия. Регуляция гормонального звена происходит за счет преобразований химических субстратов на «ключевые ферменты предшественников конечного вещества». Преобразование структуры связей CO_2 , O_2 , NO , NH , возникающих под воздействием атмосферного давления и температуры объекта (Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд), которые отражают изменения в системе кровообращения и работе сердца, которое в среднем определяет температуру внутренних органов и таким образом участвует в биохимических реакциях синтеза глюкозы, аминокислот и мочевины. Эти азотсодержащие продукты и субстраты реакций участвуют в синтезе аминокислот, жирных кислот, триглицеридов и жиров. Эти соединения формируются, прежде всего, из простагландинов, содержащих только С, Н и O_2 . Простагландины участвуют в регуляторных механизмах внутриклеточного обмена посредством регуляции гипоталамонадпочечниковой системы, которая регулирует целенаправленность биохимических процессов восприятия клеткой биологической информации, заложенной в гормональных веществах, регулирующих отдачу тепла организмом посредством изменения кровообращения внутренних органов и неспецифических систем головного мозга, что достигается изменением активности систем САС и ГАС, а также тромбин – плазминовой системы.

Система центральной обработки уровня CO_2 , средней скорости доставки кислорода и pH среды, локализованная в лимбикоретикулярном комплексе, обеспечивает распознавание и классификацию информации, связанную с изменениями структурно-кинетических элементов крови, биофизическими преобразованиями внутренних органов и изменяющимся метаболизмом и кровообращением. Основное место в этой информационной обработке приобретает анализ изменения температуры вышеуказанных точек, которые определяют изменения содержания газа супероксида азота и коэффициента растворимости кислорода – регулятора множества физиологических процессов в организме на уровне кровообращения внутренних органов, в том числе и центральной нервной системы с обязательной регуляцией хода ПОЛ и АОС. При этом механизмы действия оксида азота похожи на механизм действия простоциклинов при оценке его действия на гемодинамику. Эти соединения, вступая в реакцию между собой, изменяют pH и T и регулируют образование адениновых нуклеотидов – регуляторов внутриклеточных процессов потребления кислорода – посредством регуляции количества пирувата и лактата с участием гемоглобина. Роль последнего определяется в регуляции концентрации водородных ионов и связана с его функцией в транспорте кислорода. В периферических капиллярах большого круга кровообращения гемоглобин эритроцитов отдает кислород ткани и принимает углекислоту. За сутки в организм поступает около 600 л кислорода и выделяется в окружающую среду 480 л углекислоты при средней скорости транспорта кислорода 463 м/сек. При этом образуется примерно 21,56 ммоль CO_2 .

Важное место в этих процессах имеет взаимодействие ЛРК и кровообращения внутренних органов – регуляторов перераспределения жидких сред организма, которые взаимосвязаны с ходом аэробного и анаэробного процессов расщепления глюкозы с образованием молочной кислоты и выделением тепла (около 50 ккал/моль в случае анаэробного окисления и 680 ккал/моль в случае аэробного окисления). Эти реакции касаются прежде всего кислотно-растворимых продуктов ферментативного гидролиза гемоглобина. Эта реакция происходит с участием катепсинов, которые являются регулятором преобразований концевых дипептидных остатков в белках, пептидах и их производных путем активации синтеза аминокислот L-аргинина, L-тирозина, синтез которых зависит от pH среды с длиной волны – 280 нм, определяемых совокупностью множества факторов: скоростью света, удельным весом мочи, реологическими свойствами крови, временными параметрами кардиоцикла, количественными гемодинамическими показателями, содержанием биохимических параметров, отра-

жающих ход аэробного и анаэробного расщепления глюкозы, аминокислот, свободных жирных кислот с выделением тепла.

5.5. Результаты исследования

При клинико-неврологическом и психопатологическом исследовании у всех больных (292 чел. исследованных в сравнении с 20 чел. контрольной группы) выявлены характерные для вегетососудистых пароксизмов нарушения регуляции взаимоотношений эрготрофотропной функции ВНС, которые включали: нарушение психической активности, эмоций, поведенческих реакций и сопровождались изменениями количественных показателей центральной и церебральной гемодинамики. Ретроспективный анализ показал, что вегетососудистые пароксизмы встречаются в возрасте от 25 до 64 лет с некоторым преобладанием в группе 25 - 44 лет, реже всего в возрасте старше 65 лет.

Анализ температурных показателей у здоровых испытуемых показал, что стабилизация их наступала в течение 180 сек, при этом асимметрия между показателями левой и правой стороны не отмечалась (или она составляла не более $0,5^\circ$). Во всех случаях исследования наименьшим показателем температуры был показатель, регистрируемый в области правой сонной артерии.

Таблица 5-1

Показатели церебральной и центральной гемодинамики здоровых испытуемых

Параметры	Температура сонной артерии	
	Слева	справа
Амплитуда сонной артерии	0,157±0,014	0,115±0,014
Время амплитуды	0,120±0,012	0,113±0,015
Ударный объем крови	78,4±4,6	76,3±3,1
Минутный объем крови	4,7±0,19	4,5±0,2
Мощность сокращения левого желудочка, Вт/л	2,6±0,3	2,5±0,35
Объемная скорость выброса крови, мл/с	279±16,7	276±18,5
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин.см ⁻³ с	1690±90	1690±90
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,715±0,11	2,61±0,13
Объемная скорость мозгового кровотока, мл/мин	837,4±55	737±90,9

Анализ показателей церебральной и центральной гемодинамики здоровых испытуемых, особенно количественные характеристики амплитуды и времени пульсации зоны каротидного синуса с учетом количественных показателей пировиноградной кислоты, окисленной и вос-

становленной форм НАД, количества натрия и калия плазмы, кальция плазмы, а также количественных показателей длины соматического и кардиального капилляров, дал возможность рассчитать мозговой кровоток на 100г ткани:

$$\left(\frac{\text{ЧСС} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{KM} \cdot \text{pH} \cdot \text{Ca}}{\text{ЧД} \cdot \text{CN} \cdot \text{рм} \cdot \text{K}} \leftrightarrow \frac{\text{ЖЕЛ}}{\text{рм} \cdot \text{PQ} \cdot \text{pH}} \leftrightarrow \frac{\text{спк}}{\text{НАД} \cdot \text{H}_2 - \text{НАД}} \cdot \frac{\text{Na}}{\text{K}} + \frac{\text{pH}}{a} \right) \cdot \frac{A}{a} \cdot \text{Ca} \leftrightarrow$$

$$\leftrightarrow \frac{\text{Up}}{\text{НАД} \cdot \text{H}_2 - \text{НАД}} \cdot \frac{\text{Lkc}}{\text{Lkk}} = 53 - 55 \text{ мл}/100 \text{ г}$$

(5.3.)

где ЧСС – частота сердечных сокращений, CO₂ – концентрация кислорода атмосферы, KM – разница между удельным весом мочи и суммарным показателем температур, Ca – концентрация кальция плазмы, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, спк – концентрация пировиноградной кислоты, A – амплитуда, ЧД – частота дыхания, CN – концентрация азота атмосферы, рм – плотность мочи, PQ – временной интервал предсердно-желудочкового комплекса, НАД·H₂ – длина волны восстановленной формы, НАД – длина волны окисленной формы НАД, Lkc – длина соматического капилляра, Lkk – длина кардиального капилляра.

Время амплитуды сонных артерий отражает реактивность буферных систем (30сек). Тогда как произведение времени амплитуды на время стабилизации температурных показателей отражает период, который затрачивают легкие на коррекцию концентрации водородных ионов (в норме 1 – 3 мин).

У больных с вегетососудистыми пароксизмами отмечалось изменение стабилизации показателей измеряемых точек во временном диапазоне 200-250сек. Асимметрия показателей слева и справа превышала 0,5°. Наименьшим был абдоминальный показатель. Временная характеристика амплитуды превышала количественный показатель самой амплитуды. Анализ этих показателей совместно с мозговым кровотоком на 100г ткани показал, что количество молочной кислоты, образующейся в ходе окислительно-восстановительных реакций, было взаимосвязано с количеством пировиноградной кислоты по отношению к потребляемому кислороду за время наступления стабилизации показателей, изучаемых точек: контрольная группа – молочная кислота 1,3±0,2ммоль/л; у больных с вегетососудистыми пароксизмами с умеренно выраженной клиникой концентрация молочной кислоты 1,75±0,25ммоль/л; у больных с выраженной клиникой вегетососудистых пароксизмов этот показатель был 2±0,25ммоль/л.

Количество пировиноградной и молочной кислоты, которые сопровождалось изменениями pH, определяли изменения соотношений центральной и церебральной гемодинамики (см. формулу 5.1.).

Таблица 5-2

Показатели церебральной и центральной гемодинамики в группах больных с вегетосудистыми пароксизмами

Параметры	Ситуационные факторы		Стрессовые воздействия		Абстрактные факторы	
	С выраженными клиническими симптомами	Без выраженных клинических симптомов	С выраженными клиническими симптомами	Без выраженных клинических симптомов	С выраженными клиническими симптомами	Без выраженных клинических симптомов
А	0,127±0,017	0,154±0,010	0,127±0,017	0,131±0,018	0,108±0,098	0,118±0,023
А	0,129±0,014	0,120±0,016	0,132±0,014	0,125±0,014	0,188±0,021	0,141±0,017
УОК, мл	68,9±9,13	74,5±9,43	64,7±6,12	65,3±7,14	64,4±8,38	49,91±5,32
МОК, л/мин	4,96±0,57	5,20±6,50	4,56±0,49	4,83±0,50	4,37±0,70	4,40±0,62
МЛСЖ, Вт/л	2,06±0,23	2,12±0,22	2,22±0,27	2,15±0,22	2,24±0,37	2,96±0,21
ОСВ, мл/с	215,1±21,4	230,0±24,5	200,0±24,5	195,39±23,47	186,5±26,5	179,3±21,5
А/Д	160,8±24,5	130,5±22,7	181,8±16,5	159,4±18,6	189,6±21,4	177,9±21,2
СИ, л/мин/м	2,76±0,26	2,69±0,33	2,34±0,28	2,27±0,25	2,16±0,33	1,92±0,22
КМ, мл/мин	639,0±72,5	709,6±84,7	654,87±69,4	689,94±74,2	675,3±91,5	734,7±82,4
И м/о, %	12,74±1,39	13,70±1,40	14,11±1,32	15,92±1,85	17,23±1,51	18,25±2,02

Потребление кислорода на 100г ткани у больных с вегетосудистыми пароксизмами было ниже 3мл на 100г ткани.

В зависимости от потребления кислорода на 100г мозговой ткани изменялась клиническая и психопатологическая характеристика веге-

тососудистых пароксизмов у больных с разными формами воздействия (см. Табл. 5-3).

Таблица 5-3
Структура психопатологических проявлений у больных с разными формами вегетососудистых пароксизмов

Синдромы	Ситуационные факторы (n=90)		Стрессовые воздействия (n=226)		Абстрактные факторы (n=224)		T/P ₁	T/P ₂	T/P ₃
	АбсJ	%	Абс	%	Абс_^	%			
Пulsация, сердцебиение, учащенный пульс	80	89	197	87	125	56	1,15	7,74*	7,05*
Потливость	52	58	118	52	110	49	0,97	0,63	1,45
Озноб, тремор	38	42	84	37	72	32	0,81	1,11	1,11
Ощущение нехватки воздуха, одышка	34	38	68	30	65	29	1,34	0,23	1,51
Затруднение дыхания, удушье	42	47	102	45	87	39	0,32	1,29	1,29
Боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки	29	32	86	38	81	36	1,02	0,43	0,69
Тошнота или абдоминальный дискомфорт	11	12	38	17	34	15	1,18	0,57	0,72
Ощущение головокружения, неустойчивости	16	18	84	37	175	78	3,68	9,68	12,24*
Ощущение дереализации, деперсонализации	43	48	120	53	92	41	0,81	2,56*	1,12
Ощущение онемения или покалывания	74	82	176	78	155	69	0,81	2,17*	2,55

Волны жара и холода	5	5	16	7	13	6	0,71	0,43	0,36
---------------------	---	---	----	---	----	---	------	------	------

Примечание: тут и далее * – вероятность расхождения на уровне <0.05; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Описанные синдромы отличались широким диапазоном в зависимости от изменений скорости доставки кислорода, скорости образования углекислого газа, давности и выраженности метаболических нарушений, обусловленных изменениями pH, взаимосвязанными с изменениями внешнего и тканевого дыхания и выделительной функцией почек, которые совместно с ТПС определяют потребление кислорода на 100г мозговой ткани (3-3,5 мл/100г).

При снижении потребления кислорода на 100г ткани ниже 2,5 и первичном психодиагностическом обследовании у большинства больных (63%) констатировано преобладание «условно-психотического» типа профиля ММРИ (рис.5. 1).

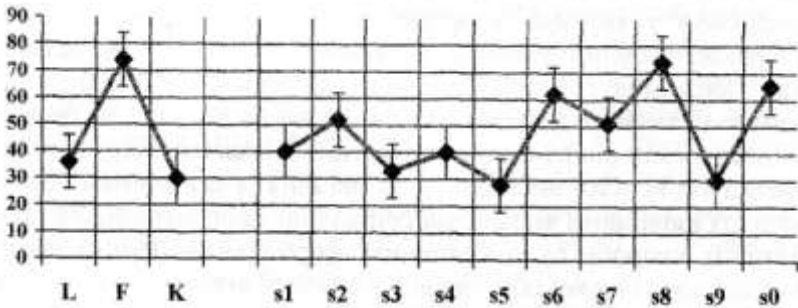


Рис. 5.1. «Условно-психотический» тип профиля ММРИ

Синдромы, встречающиеся при вегетососудистых пароксизмах, следующие: пульсация, сердцебиение, учащенный пульс; потливость; озноб, тремор; ощущение нехватки воздуха, одышка; затруднение дыхания, удушье; боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; тошнота или абдоминальный дискомфорт; ощущение головокружения, неустойчивости; ощущение дереализации, деперсонализации; ощущение онемения или покалывания; волны жара и холода.

У большинства больных с вегетососудистыми пароксизмами на ряду с «условно-психотическим» (47%) отмечался «условно-неврозоподобный» и «условно-гипотомный» (14%) типы профиля ММРИ.

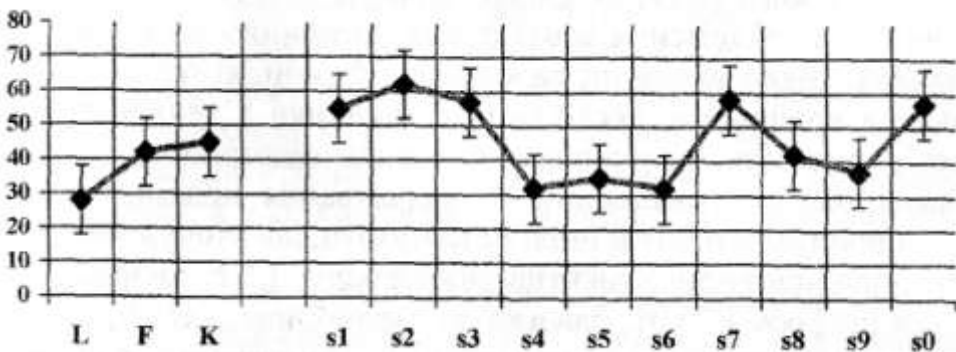


Рис.5. 2. «Условно-неврозоподобный» тип профиля ММРи

У большинства пациентов, как показано на рис.5. 2, выражена фиксация на соматических переживаниях, озабоченности своим физическим здоровьем. Стойкость к факторам стресса снижена. В условиях психоземotionalных нагрузок отмечается высокий риск неврозоподобных состояний. Однако для больных в целом характерна склонность адаптационных механизмов с повышенным чувством нарушения их.

При первичном патопсихологическом обследовании у большинства больных с редкими проявлениями вегетососудистых пароксизмов наблюдалось преобладание «условно-гипотонных» (22%, рис. 3) и «условно-неврозоподобных» (31%) типов профиля ММРи при значительном снижении удельного веса «условно-психотических» типов (около 18%) в сравнении с группой больных с часто повторяющимися вегетососудистыми пароксизмам(см.рис.5-3).

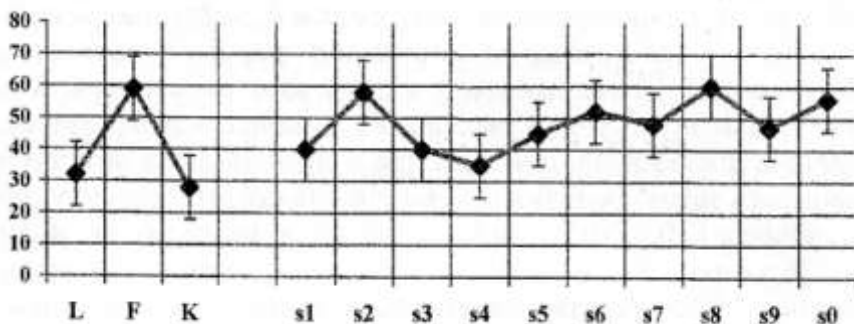


Рис.5-3.«Условно-гипотонный» тип профиля ММРи

Больным с «условно-гипотонным» типом профиля, который отражен на рис.5- 3, свойственны определенные черты характера: эмоциональная сдержанность, пессимистический взгляд на вещи. Стойкость к перегрузкам в психоэмоциональной сфере невысокая. Высока вероятность циклических изменений в настроении и поведенческих реакциях, соединения стенических черт и повышенного импульса с чертами тревожно-недоверчивыми, что создает внутренние конфликты. Асоциальные тенденции маскируются соматическим дискомфортом. Эмоциональная неустойчивость сопровождается недомоганием, опасениями за свое здоровье, потребностью избегания проблем с тенденцией к соматообусловленной тревоге со снижением социальной активности. Затруднение социальной адаптации связано с тревогой, что обусловлено неспособностью строить свое поведение на основе общепринятых норм, склонностью к излишнему самообвинению (потребление кислорода меньше 1,5мл на 100г ткани).

У больных с вегетососудистыми пароксизмами в зависимости от потребления кислорода установлены отклонения иммунологических показателей, а именно Т-лимфопения (табл. 5-4), дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с изменениями соотношения между основными субпопуляциями Т-клеток, а именно Т-хелперами (CD4+) и Т-супрессорами (CD8+). Функциональная активность Т-клеток по данным РБТЛ была также сниженной. То есть у больных с вегетососудистыми пароксизмами отмечалось существенное изменение как количественных, так и функциональных показателей Т-клеточного звена иммунного ответа. При этом установлено, что степень иммунных нарушений зависела от варианта клинического хода вегетососудистых пароксизмов. В частности, наиболее выраженные изменения показателей прослеживались при частых вегетососудистых пароксизмах. У больных с эпизодическим ходом и стабильным дефектом отклонения показателей от нормы были наименьшими.

Особенности распределения показателей клеточного иммунитета и реакции бласттрансформации лейкоцитов, как спонтанной, так и с фитогемаггулинином (ФГА), определяются потреблением кислорода на 100 грамм ткани, рН среды и изучаемыми температурными показателями и представлены в таблице.

Таблица 5-4

Показатели РБТЛ и клеточного иммунитета у исследованных больных

Показатели	Норма	Ситуационный механизм	Стрессовые воздействия	Абстрактные факторы
CD4+, %	45,3±1,32	38,3±0,32*	32,3±0,20**	34,9±0,24**
Г/л	0,85±0,03	0,66±0,02*	0,65±0,02*	0,60±0,01**

CD8+, %	22,1±0,77	19,5±0,20*	19,4±0,10*	19,8±0,15*
Г/л	0,42±0,02	0,34±0,01*	0,39±0,01	0,34±0,01
CD4/CD8	2,05±0,06	1,96±0,03	1,65±0,01**	1,76±0,02*
РБТЛ спонт. %	8,90±0,58	5,1±0,10**	5,9±0,07*	7,0±0,09*
РБТЛ из ФГА, %	65,3±2,8	32,9±0,48**	39,6±0,17*	45,2±0,37*

Как свидетельствуют данные таблицы, изменение потребления кислорода на 100г мозговой ткани по отношению к рН среде сопровождаются изменениями реакций трансформации лейкоцитов и клеточного иммунитета. Максимальные отклонения изученных иммунологических показателей имели место при непрерывно-прогредиентном варианте вегетососудистых пароксизмов. У больных с часто повторяющимся вариантом вегетососудистых пароксизмов среднее количество клеток CD3+ (общая популяция Т-лимфоцитов) было снижено в 1,75 раза относительно нормы; клеток CD4+(Т - хелперы (индукторы)) – в 1,18 раза, среднее количество CD8+ (Т - супрессоры) – в 1,13 раза, CD22+ – в 1,16 раза, коэффициент CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс) достоверно от нормы не отличался. Среднее количество клеток CD3+ было снижено в 1,42 раза относительно нормы, CD4+ – в 1,4 раза, среднее количество CD8+ – в 1,14 раза, CD22+ – в 1,17 раза, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ снизился в 1,24 раза относительно нормы. При эпизодическом ходе количество клеток CD3+ было снижено относительно нормы в 1,3 раза, клеток CD4+ – в 1,3 раза, клеток CD8+ и клеток CD22+ – в 1,12 и 1,15 раза соответственно, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ был снижен в 1,17 раза относительно нормы.

Первое исследование выявило значительное повышение уровня средних молекул во всех трех исследуемых группах. Уровень средних молекул и ЦИК зависил от гематокрита и уровня потребления кислорода. (см.формулу 5.1.), что отображено в таблице 5-5.

Таблица 5-5

ЦИК и уровень молекулярного состава у исследованных больных

Показатели	Норма	Ситуационные механизмы	Стрессовые воздействия	Абстрактные факторы
ЦИК, г/л	1,88±0,03	4,50±0,07***	3,46±0,06***	2,13±0,04*
Бол.молек., %	47,2±1,99	20,3±0,45***	22,5±0,25***	30,4±0,35**
Г/л	0,89±0,05	0,91±0,03	0,78±0,02	0,65±0,02*
Сред.моп., %	31,1±1,29	55,15±0,67***	47,7±0,25***	39,9±0,27**
Г/л	0,52±0,05	2,49±0,05***	1,65±0,03***	0,85±0,02**
Мелк.моп., %	21,5±0,98	24,6±0,87	30,0±0,35**	29,8±0,48**
г/л	0,40±0,03	1,10±0,05***	1,04±0,02***	0,63±0,02**

II РИА	1,06±0,05	2,65±0,04***	1,9±0,01***	1,6±0,02***
--------	-----------	--------------	-------------	-------------

Наиболее значительное повышение уровня СМ, как следует из таблицы, регистрировалось в группе с непрерывно-прогредиентным течением вегетативнососудистых пароксизмов (в 4,8 раза по сравнению с нормой; $p < 0,001$).

Менее значительное повышение уровня СМ (в 1,65 раза по сравнению с нормой; $p < 0,05$) наблюдалось в группе с эпизодическим ходом и стабильным дефектом. Группа больных с условно-прогредиентным вариантом занимала промежуточное положение (повышение уровня СМ у 3,15 раза по сравнению с нормой; $p < 0,001$).

При изучении состояния процессов ПОЛ и системы АОЗ первое исследование выявило значительные изменения процессов как ПОЛ, так и в системе АОЗ. Значительные сдвиги показателей ПОЛ и системы АОЗ имели место во всех трех группах (см. табл.5-6). При этом изменения биохимических маркеров перекисного окисления липидов МДА и ДК также зависели от потребления кислорода на 100г ткани, что особенно наглядно проявляется в индексе Ф.

Таблица 5-6

Показатели процессов ПОЛ у больных с разными вариантами вегетососудистых пароксизмов

Показатели	Норма	Группа больных		
		Ситуационные механизмы	Стрессовые воздействия	Абстрактные факторы
МДА мкмоль/л	3,3±0,3	8,9±0,2***9	6,4±0,44**	4,9±0,32*
ДК мкмоль/л	6,1±0,3	13,1±0,2**	9,6±0,32**	7,9±0,31*
КТ МО/мгНб	381±13	285±1,5**	261±1,5**	252±2,3**
СОД МО/мгНб	28,1±2,1	13,3±0,6**	16,6±0,8**	19,3±0,9*
Индекс Ф	3025±22	426±26***	677±21***	993±24***

В группе с выраженными нарушениями потребления кислорода непрерывно-прогредиентным вариантом вегетососудистых пароксизмов, как следует из таблицы, эти сдвиги были максимально выражены, что определялось индексом фагоцитоза (Ф), который в количественных величинах отражает концентрацию продуктов распада фибрина: отношение рН к индексу фагоцитоза и коэффициенту растворимости кислорода. В свою очередь концентрация фибриногена зависит от удельного веса мочи и потребления кислорода на 100 грамм ткани. Вегето-сосудистые пароксизм менее всего выражены в группе с эпизодическим ходом и стабильным дефектом и также связаны с уровнем

потребления кислорода на 100 грамм ткани. Уровень показателей процессов ПОЛ в группе с условно-прогредиентным вариантом занимал промежуточное положение.

При изучении состояния процессов ПОЛ были установлены следующие особенности. Индивидуальный анализ показал, что наименьший рост уровня МДА, как правило, отмечался у пациентов с незначительным по времени и более благоприятным течением болезни. Безусловно, у пациентов с непрерывно-прогредиентным вариантом имела место ярко выраженная активация процессов ПОЛ, что проявилось увеличением в крови больных содержания МДА (повышение МДА в 2,4 раза относительно нормы; $p < 0,001$). При этом в группе обследованных с эпизодическим ходом в этих показателях также имели место изменения, но менее выраженные (уровень МДА был повышен в 1,35 раза относительно нормы; $p < 0,05$). В группе обследованных с условно-прогредиентным вариантом уровень МДА был повышен в 1,65 раза относительно нормы; $p < 0,001$. Эти данные подтверждаются при исследовании уровня ДК в крови больных (рис. 5.4.).

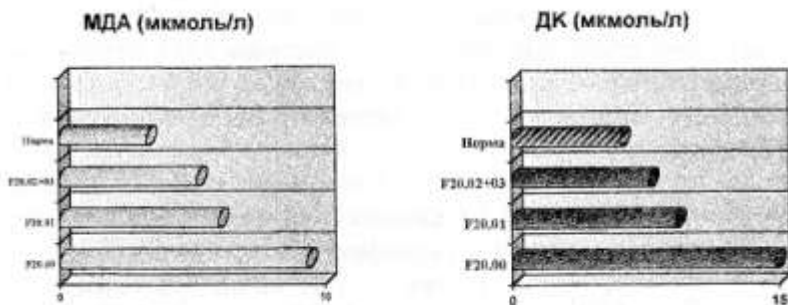


Рис. 5.4. Соотношение уровней МДА и ДК в группах больных с разными вариантами течения вегетосудистых пароксизмов

При этом у пациентов с непрерывно-прогредиентным вариантом течения вегетосудистых пароксизмов уровень ДК был повышен в 2,3 раза относительно нормы ($p < 0,001$). При этом в группе обследованных с эпизодическим ходом и стабильным дефектом наблюдалось менее выраженное повышение

ДК – в 1,3 раза в обеих группах ($p < 0,05$).

В группе обследованных с условно-прогредиентным вариантом течения уровень ДК был повышен в 1,55 раза ($p < 0,01$). Действительно,

отмечается существенное усиление перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ), отображением чего служит снижение их перекисной резистентности (зависимость от pH среды).

Для вегетососудистых пароксизмов с непрерывно-прогредиентным вариантом течение вегетососудистых кризов сопровождалось увеличением ПГЭ и достигала отношения 2,67; при условно-прогредиентным варианте хода – 1,9; при эпизодическом ходе – 1,4.

То есть у больных с вегетососудистыми пароксизмами отмечались ярко- выраженные изменения процессов ПОЛ и системы АОЗ, причем максимально выраженные изменения, прослеженные в группе с непрерывно-прогредиентным клиническим вариантом вегетососудистых пароксизмов, что, очевидно, связано с максимально выраженным синдромом эндогенной «метаболической интоксикации», обусловленной активацией тромбин – плазминовой ферментативной системы.

В итоге проведенных исследований установлено, что в периоде вегетососудистых пароксизмов отмечаются выраженные отклонения со стороны показателей адениловой системы. Уровень АТФ в крови был снижен в 1,3 раза у больных с эпизодическим ходом, в 1,8 раза с условно-прогредиентным вариантом и в 2 раза с непрерывно-прогредиентным клиническим вариантом течения вегетососудистого пароксизма. Заслуживает внимания выраженный дефицит АТФ при непрерывно-прогредиентном варианте течения вегетососудистых пароксизмов. Уровень АДФ, напротив, имел некоторую тенденцию к повышению, максимально выраженному при эпизодическом течении ВСД (в 1,2 раза). Что касается энергетического заряда (ЭЗ) клеток крови (по отношению к эритрону), который вычислялся как соотношение АТФ/АДФ+АМФ, то он существенно снижался. Даже при эпизодическом варианте течения вегетососудистого пароксизма уровень ЭЗ составил лишь $1,29 \pm 0,11$ при норме $2,28 \pm 0,05$, то есть снижался в среднем в 1,8 раза ($p < 0,01$). При условно-прогредиентном варианте – в 2,5 раза, непрерывно-прогредиентном варианте – в 2,9 раза. То есть, у больных с вегетососудистыми пароксизмами отмечалось существенное снижение уровня АТФ в крови и тесно связанное с этим падение ЭЗ. Содержание АДФ имело тенденцию к снижению: достоверное превышение данного показателя относительно нормы отмечалось только у больных с непрерывно-прогредиентным вариантом течения вегетососудистых пароксизмов. Что касается уровня АМФ, то он немного снижался, однако к моменту выписки во всех группах обследованных больных превышал показатели нормы. При эпизодическом варианте со стабильным дефектом это превышение составляло в среднем 1,6

раза, условно-прогрессиентном варианте – 1,9 раза, при непрерывном варианте – 2 раза. Следовательно, у больных с вегетососудистыми пароксизмами наблюдаются выраженные диспропорции в содержании макроэргических соединений в крови, из которых больше всего заслуживает внимания снижение уровня АТФ и повышение АМФ.

В целом проведенные исследования позволили констатировать снижение уровня АТФ у больных с выраженными формами вегетососудистых пароксизмов, дисбаланс других макроэргических соединений, снижение энергетического заряда клеток.

У обследованных больных имеет место тенденция к увеличению общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), выраженная максимально у больных с непрерывно-прогрессиентным и условно-прогрессиентным клиническими вариантами течения вегетососудистых пароксизмов. ЛДГ – гликолитический фермент, обратимо катализирующий окисление лактата в пировиноградную кислоту.

При этом отмечается существенное снижение активности «аэробных» фракций изоферментов-ЛДГ1+2 при условно-прогрессиентном варианте $63,0 \pm 1,1\%$; при непрерывно-прогрессиентном – $60,3 \pm 1,4\%$; а также тенденция к нарастанию промежуточной фракции изоферментов-ЛДГ3 при условно-прогрессиентном варианте до $23,7 \pm 0,8\%$; при непрерывно-прогрессиентном – $23,3 \pm 0,9\%$.

Уровень «анаэробных» фракций ЛДГ4+5 существенно повышался: при непрерывно-прогрессиентном и условно-прогрессиентном вариантах. В относительном вычете уровень ЛДГ4+5 при эпизодическом ходе повышен в 1,3 раза, условно-прогрессиентном – в 2,3 раза, непрерывно-прогрессиентном – в 2,5 раза; при перечислении на абсолютные величины при эпизодическом со стабильным дефектом повышение было в 1,5 раза выше нормы, при условно-прогрессиентном варианте – в 3,2 раза выше нормы, при непрерывно-прогрессиентном – в 3,6 раза выше нормы. Таким образом, имел место рост количества анаэробных фракций ЛДГ, что свидетельствовало о переключении энергетического метаболизма с аэробного пути на анаэробный гликолиз. Эти переключения энергетического метаболизма обеспечивают соотношение эрготрофотропной функции ВНС, которые с позиций функциональных систем работают под контролем неспецифических систем головного мозга, используя энергию, количество которой определяется потребностью в кислороде неспецифических систем головного мозга с выделением CO_2 и образованием воды. При этом потребление кислорода на 100г ткани головного мозга определяется взаимодействием скорости образования эритроцитов и синтеза гемоглобина, скоростью обмена калия и натрия с участием кардиопульмонального

механизма, включающего временные параметры кардиоцикла, жизненную емкость легких рН среды, относительную молярную массу оксида азота по отношению к азоту, а также количество сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов по отношению к лейкоцитарной формуле крови, принимаемой за 100%. Исследования показали, что потребление кислорода на 100г мозговой ткани в контрольной группе находилось в пределах 3,38мл кислорода на 100г ткани. У больных с вегетососудистыми пароксизмами этот показатель уменьшался. В группе больных с эпизодическими проявлениями вегетососудистых пароксизмов этот показатель находился в пределах 2,37мл кислорода на 100г ткани. В группе больных с условно-прогредиентным течением вегетососудистых пароксизмов этот показатель составлял 2,01мл кислорода на 100г ткани. В группе больных с прогредиентным течением вегетососудистых пароксизмов показатель потребления кислорода был самым низким и составлял 1,93мл кислорода на 100г мозговой ткани.

Таблица 5-7

Сравнительный анализ некоторых биохимических и иммунологических показателей, полученных в лаборатории и с помощью прибора неинвазивного метода определения формулы крови и метаболических параметров гомеостаза

Показатель и его норма	Тип течения	Основная группа	Группа сопоставления	Р
CD4+, % 45,3±1,32	Ситуационные механизмы	38,3±0,32* 41,2±0,38*	39,1±0,28* 38,3±0,36*	>0.05 <0,05
	Стрессовые воздействия	32,2±0,20** 39,3±0,21**	33,1±0,19** 33,2±0,21**	>0.05 <0,001
	Абстрактные факторы	34,9±0,24** 40,8±0,26*	34,3*0,23** 38,4±0,31*	>0.05 <0,05
CD8+.% 22,1±0,77	Ситуационные механизмы	19.5±0,20* 20.5±0,22*	18,9±0.20* 20,7±0.20*	>0.05 >0,05
	Стрессовые воздействия	19.4±0,10 21,6±0,11	20.0±0.11* 20,0±0,13*	>0.05 <0,05

	Абстрактные факторы	19,8±0,15* 21,9±0,16	19,2±0,12* 21,3±0,13*	>0,05 >0,02
CD4/CD8 2,05±0,06	Ситуационные механизмы	1,96±0,03 2,01±0,03	1,94±0,03 1,88±0,03*	>0,05 <0,02
	Стрессовые воздействия	1,65±0,01** 2,01±0,03	1,69±0,01** 1,66±0,02*	> 0,05 <0,01
	Абстрактные факторы	1,76±0,02* 1,96±0,02	1,74±0,02* 1,80±0,02*	>0,05 <0,05
CD22+, % 21,3±0,82	Ситуационные механизмы	15,2±0,16* 17,0±0,17*	15,9±0,14* 15,2±0,18*	>0,05 <0,02
	Стрессовые воздействия	15,8±0,07* 19,0±0,08*	15,4±0,06* 16,9±0,11*	>0,05 <0,01
	Абстрактные факторы	15,2±0,10* 19,1±0,11*	14,9±0,11* 16,2±0,12*	>0,05 <0,01
ЦПС, г/л 1,88±0,03	Ситуационные механизмы	4,48±0,08*** 3,61±0,10***	4,50±0,07*** 4,00±0,08***	>0,05 <,05
	Стрессовые воздействия	3,47±0,08** 3,06±0,07**	3,46±0,06*** 3,29±0,06***	>0,05 <0,05
	Абстрактные факторы	2,12±0,06* 1,89±0,04	2,13±0,04* 2,11±0,03*	>0,05 <0,05
СМ, % 31,3*1,29	Ситуационные механизмы	54,8±0,8*** 47,9±0,93**	55,15±0,67** 53,0±1,10***	>0,05 <0,02
	Стрессовые воздействия	48,3±0,32** 35,8±0,29**	47,7±0,25*** 47,3±0,42***	>0,05 <0,01
	Абстрактные факторы	39,3±0,32** 35,1±0,33**	39,9±0,27** 40,9±0,56**	>0,05 <0,02

АТФ/АДФ+АМФ 2,28±0,05	Ситуационные механизмы	0,80±0,09** 1,1±0,1**	0,79±0,10*** 0,95±0,08***	<0,05 >0,05
	Стрессовые воздействия	0,97±0,08** 1,22±0,09**	0,96±0,09*** 1,17±0,01**	<0,05 >0,01
	Абстрактные факторы	1,54±0,08** 1,98±0,09*	1,54±0,11*** 1,79±0,09***	>0,05 >0,05

Примечание: числитель — данные, полученные в результате иммунологических исследований, знаменатель — данные, полученные расчетным путем с помощью прибора неинвазивного метода определения формулы крови и метаболических показателей гомеостаза

Образование своеобразных функциональных нарушений деятельности центрального и периферического звеньев системы АКТГ – кора надпочечников, по всей вероятности, способствует прогрессированию органических изменений сердечно-сосудистой и кардиореспираторной систем, обуславливающих активацию ренин-ангиотензинной системы. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является сложным образованием, действующим по принципу обратной связи с различной степенью ее усиления. Нейроангиотензинные рефлексы в таких отделах промежуточного мозга и ствола, как ядра солитарного тракта, парамедианные ядра, дорсомедиальное ядро гипоталамуса проводят поток баро- и хеморецепторной информации в процесс переработки афферентных импульсов. При этом угнетается ренин-ангиотензинная система, но возбуждается натриевый аппарат, снижается выход пролактолиберина. Установлено, что повышение пролактина ведет к развитию артериальной гипертензии (Резников А.Г., 1980; Леонг Д.А., 1983; Барроу Д.Л., 1988), обусловленной соотношениями гипоталамо-гипофизарных, половых и тиреоидных гормонов. Регуляция сосудистого тонуса (равно как и другие функции) организована по вертикальному принципу: каждому уровню регуляторной системы принадлежит своя роль, сложившаяся в ходе эволюционного развития процесса вазомоторной регуляции. Конечным результатом всей этой многоэтажной системы регуляции работы сердца и легких является создание необходимого тонуса сосудов, чтобы обеспечить приспособление деятельности органов кровообращения к условиям внешней среды и внутренней среды организма.

Эмоции, возбуждение, стрессовые ситуации оказывают воздействие на такие нейрогормональные системы, как система КРФ – АКТГ-

глюкокортикоиды, система ЛГ/ФСГ – РФ – ЛГ и ФСГ – половые стероиды, система ТРФ – ТТГ – T_3 , T_4 , каждая из которых находится в тесной корреляционной зависимости от степени активации систем САС и ГАС и величины сердечного выброса и тонуса сосудов. Различная степень вовлечения в этот процесс нервных и гуморальных механизмов по-разному отражается на деятельности аппарата кровообращения, обеспечивая оптимальный центральный и церебральный уровень гемодинамики.

Как показали исследования, направленные на уточнение состояния специфической гипоталамо-гипофизарной системы и неспецифических систем мозга, для каждого синдрома имеется своя патофизиологическая и биохимическая характеристика, выражающаяся в следующих взаимоотношениях: психические нарушения – изменения в вегетативной и эндокринной системах – соматические расстройства. При этом различают три формы психогенных заболеваний: неврозы, психофизиологические реакции и психосоматические болезни. Вегетативные расстройства при неврозах представлены как перманентными, так и пароксизмальными расстройствами:

1. В сердечно-сосудистой системе – кардиоритмическим, кардиалгическим, кардиосенестопатическим синдромами, а также изменениями гемодинамики.
2. В респираторной системе – феноменами одышки, ложного удушья, затруднения дыхания.
3. В гастроинтестинальной системе – дискинетическими расстройствами и абдоминальными болями.
4. В системе терморегуляции – неинфекционным субфебрилитетом и эпизодами фебрильной температуры, а также диффузным гипергидрозом.

Целенаправленное исследование гемодинамики у больных с вегетососудистыми пароксизмами показало, что типичным для них является вариант гиподинамической гиперкинезии, независимо от наличия или отсутствия в клинической картине артериальной гипертензии. Суть его заключается в повышении минутного объема крови, связанного с увеличением ЧСС и ударного объема крови при некотором повышении или снижении общего периферического сопротивления, причем повышение АД зависело от диссоциации между степенью снижения периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса. Характерно, что подобный тип гемодинамики обнаруживался независимо от характера невротического симптома (астения, фобия, наличие или отсутствие жалоб на боль в области сердца и т.д.).

Наиболее частым и типичным для вегетососудистых пароксизмальных состояний является синдром «нарушения ритма дыхания или

диспноэ». По определению E.Heim и соавторов (1972г.), диспноэ - это чувство затруднения или неспособности дышать, основанное на перцепции реального или фантазируемого повреждения вентиляции. Как правило, такие больные утрачивают ощущение полноценности вдоха, для преодоления чего делают более глубокие вдохи, дыхание учащается и тем самым вызывается искусственная гипервентиляция.

Нарушения пищеварения возможны при вегетососудистых пароксизмах, но встречаются нечасто. По данным Б.Д.Карвасарского (1974г.), у 8,3% из 2 тыс. больных встречались преимущественно психогенные желудочно-кишечные расстройства. Нарушения пищеварения часто сочетаются с другими функциональными расстройствами. Феноменологически они проявляются нарушением аппетита, изменением массы тела, тошнотой, рвотой, изменением моторики и секреции желудочно-кишечного тракта.

Факт наличия терморегуляционных расстройств при неврозах в настоящее время не вызывает сомнения. Нарушения терморегуляции могут быть представлены длительными субфебрилитетами или кратковременным повышением температуры до высоких цифр. По нашим наблюдениям, нарушения терморегуляции отмечались у 38% больных неврозами. В ряде случаев гипертермия и сочетание ее с другими вегетативными пароксизмами (тахикардия, повышение АД и т.п.) наблюдалось при максимальной выраженности функционально-неврологического синдрома и заметно снижалось параллельно его регрессу.

Формирование клинических проявлений вегето-сосудистых пароксизмов взаимосвязано отношением функций $f_{RW}(t)$ и $f_{WR}(t)$ и определяются совокупностью множества факторов ($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$)/ Θ , Нб, Л, М, Н, Т, Θ_0 , L, АД O_2 , меняющих свои значения в зависимости от показателей Тлс, Тпс, Тлп, Тпп, Табд. Отношения функций $f_{RW}(t)$ и $f_{WR}(t)$ определяют сосудистые реакции, лежащие в основе ауторегуляции кровотока внутренних органов, характеризующегося нелинейными характеристиками взаимосвязей, объемов и давления жидких сред организма, и взаимосвязаны с регуляторными механизмами кардио-респираторной системы, желудочно – кишечного тракта, определяемой временной функцией $Q(T)$, ответственной за фазовые переходы веществ, которые реализуются в процессах образования газов, воды, плазмы, цельной крови, холестерина и плотности показателя мочи. При этом удельный вес мочи определяется взаимодействиями $Q(T)$, разницей показателей ОЕЛ (общая емкость легких) минус ЖЕЛ (жизненная емкость легких) по отношению к ООЛ (остаточному объему легких). Отношением гемоглобина к эритроцитам минус отношение концентрации калия плазмы, концентрации натрия плазмы, а также

линейными размерами соматического капилляра, кардиального капилляра, рН среды по отношению к диаметру эритроцита минус отношение частоты пульса к частоте дыхания и временной характеристике временного интервала к PQ.

Исследования регуляторных процессов в сосудистой системе с помощью аппаратно – программного комплекса показали, что сосудистые реакции при сдвигах показателей центральной гемодинамики взаимосвязаны с изменениями хемо- и терморцепторных импульсов в области синокаротидного синуса, который определяет прессорные и депрессорные реакции, изменяя количество углекислоты и кислорода, что приводит к изменениям активности карбоксикаптепсинов, ферментативных систем САС и ГАС, а также тромбин - плазминовой системы. Эти изменения определяются изменениями массопереноса и фазовыми переходами вещества. Согласно этому представлению, сповышением артериального давления нарушается процесс фильтрации жидкости вследствие изменения отношений прекапиллярного и посткапиллярного давления. Вены как сосуды с низким давлением и податливыми стенками коллябируются, и посткапиллярное давление повышается. При снижении артериального давления наблюдается обратная картина, обусловленная миогенной регуляцией метаболизма.

В основе миогенной концепции лежит феномен, заключающийся в том, что мышечная оболочка артерий реагирует сокращением на повышение и расслаблением на снижение внутрисосудистого давления. Предположительно на этом уровне большое значение в регуляции имеет оксид азота, который, изменяясь количественно, приводит к изменениям объема клетки и соответственно связей CO_2 , O_2 , NO , NH , определяемых изменениями межъядерных расстояний гемопротеидов. Последние участвуют в синтезе циклического аденазинмонофосфата. Это соединение формируется прежде всего из простагландинов (содержащих только С, Н и O_2).

Метаболическая концепция регуляции кровообращения предполагает, что первичное падение перфузионного давления ведет к снижению кровотока, которое сказывается на концентрации метаболитов, а изменение концентрации метаболитов уже вторично ведет к изменению просвета сосудов. При этом особое значение имеют изменения pCO_2 в ткани мозга и изменения рН межклеточной среды и ликвора.

Нейрогенная концепция ауторегуляции кровообращения внутренних органов основана на многочисленных данных о богатой иннервации мозговых сосудов, а также хорошо известных фактах наличия рефлексогенных зон в области солнечного сплетения. Согласно этой концепции, рефлекторный механизм по типу обратных связи между

внутренними органами и головным мозгом является ведущим в процессе ауторегуляции мозгового кровотока.

С точки зрения биохимических исследований, структурные изменения и функция внутренних органов, в том числе и головного мозга, рассматриваются с позиции воздействия молекулярного кислорода на кровообращение, что определяет механизм нарушений эрготрофотропной функции, вегетативной регуляции, кардиореспираторной системы, желудочно-кишечного тракта. Степень их выраженности зависит от изменения содержания кислорода в крови и его потребления внутренними органами и головным мозгом, которые регулируются системами ПОЛ и АОС. Последние изменяют нарушения мембранной проницаемости клеток, взаимосвязанные с нарушением транспорта натрия и воды, скоростью образования и выведения CO_2 из организма, т.е. изменениями регуляции кардио-респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. Функции головного мозга, его неспецифических систем, а также регуляторных систем внутренних органов взаимосвязаны по принципу обратной связи с метаболическими структурами, определяющими потребление кислорода. При этом от состояния способности комплекса эритроцит – гемоглобин отдавать кислород, и от количества сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов изменять ход биохимических и биофизических преобразований миокарда и изменять его сократительную способность зависит скорость распространения волн по сосудам мышечного и эластического типа кардио-респираторной системы, а так же ход иммунологических реакций и активность системы САС и ГАС. В целом механизмы регуляции кровообращения органов определяются взаимодействием систем, объединенных нервной и гуморальной регуляцией, которые принимают участие в количественных показателях величины сердечного выброса (УО), параметров водно-солевого обмена, общего сосудистого сопротивления, и тем самым влияют на количественное перераспределение объема циркулирующей крови (ОЦК) по органам. В норме кровоток внутренних органов составляет: печень – 28,7%, почки – 23,5%, сердце – 4,78%, мышцы – 15,1%, кожа – 7,2%, органы желудочно-кишечного тракта – 7,8%, головной мозг – 13,7%.

5.6. Биохимические аспекты регуляции мозгового кровотока в зависимости от кровотока внутренних органов.

Одним из существенных моментов в регуляции взаимоотношений эрготрофотропных функций ВНС является концепция изменений мозгового кровотока, взаимосвязанная с метаболическими особенностями

хода биохимических реакций на уровне внутренних органов, носящая генетический характер. В норме кровотоков внутренних органов составляет: печень – 28,7%, почки – 23,5%, сердце – 4,78%, мышцы – 15,1%, кожа – 7,2%, органы желудочно-кишечного тракта – 7,8%, головной мозг – 13,7%. При этом в поддержании определенного кровотока внутренних органов играет роль кровообращение миокарда, печени, почек, желудочно – кишечного тракта. Поддержание постоянства кровотока внутренних органов зависит от активности изоферментов, работающих по принципу оптимума рН, термостабильности, чувствительности к ингибиторам, способности образовывать комплексы с аналогами коферментов. Существенное значение в активации изоферментов принадлежит клеточным гидролазам (КГ), которые расщепляют сульфозэфиры, фосфомоноэфиры, фосфодиэфиры, эфиры карбоновых кислот, гликозитные, пептидные и другие связи (Покровский А.Л. и др. 1972). При этом в развитии вазоспазма и местных изменений при нарушениях кровообращения играет значение активность креатинин-фосфотазы (КФ). КФ является маркером реакций, происходящих не только в лизосомах, но и в цитолизе клетки (Покровский А.Л., Morton, 1973). КФ цитоплазмы с большей интенсивностью расщепляет п-нитрофенилфосфат. При этом КФ, содержащаяся в желчи, почках, эритроцитах и предстательной железе, отличается от КФ, содержащейся в надпочечниках, тонкой кишке, печени, поджелудочной железе, селезенке и щитовидной железе тем, что активность первой тормозится алкоголем, а активность второй остается без изменений. Содержащиеся в лизосомах свободные аминогруппы гидролаз соединены ионной связью с кислотными фосфатными группами липопротеинов мембран лизосом. Эти ионные связи обуславливают латентное состояние гидролаз внутри лизосом, т.е. липопротеины мембран служат как бы ингибитором лизосомных ферментов. В определенных ситуациях при изменениях показателей температур активных точек, приводящих к изменениям рН и снижению степени ионизации анионных групп липопротеинов мембран липокатионных групп ферментов. Образование комплексов между ферментным белком и компонентами мембраны, в первую очередь фосфолипидами, является необходимым условием изменения каталитической активности КГ. (De Duve. 1959). Изменения активности КФ сопровождаются изменениями небелкового азота в цельной крови и плазме, которые в норме почти одинаковы и составляют 25 – 35 мг/100мл. Небелковый азот включает: азот мочевины – 50%, аминокислот -25%, эрготионеина -8%, мочевой кислоты -4%, креатина -5%, креатинина –2,5%, аммиака и индикана -0,5%, содержащих азот – нуклеотиды, глутатион, билирубин, уробилин, холин, гистамин и т.д. У здорового человека колебания в содержании небелкового азота крови

незначительны и в основном зависят от количества поступающих с пищей белков. При этом в регуляции концентрации небелкового азота имеет значение недостаточность выделения с мочой азотсодержащих продуктов при нормальном поступлении их в кровяное русло, которое проявляется в ретенционной азотемии и продукционной азотемии (Покровский А.Л., 1969). Соотношения ретенционной и продукционной азотемии проявляются в активности САС и ГАС. (153, 154, 155, 156, 157, 163, 164, 166, 167, 170, 171, 178, 181). Причиной их может быть изменения температурных показателей, особенно абдоминальной области, определяющие иммунологическую реактивность организма в отношении нейроспецифических антигенов, связанную с изменениями периферического состава крови при неизменной системе кроветворения, что приводит к сенсibilизации органов и организма в целом. Изменения активности САС и ГАС приводят к хронической мозговой сосудистой недостаточности к транзиторным ишемическим атакам, церебральным сосудистым кризам, которые сопровождаются нарушениями проницаемости ГЭБ.

Изменения периферического представительства САС и ГАС и нарушения проницаемости ГЭБ могут привести к пороговому значению мозгового кровотока, вплоть до ишемического кровотока (K. Hossmann, 1988; W. Hascke, 1991), который определяется критически низким уровнем МК и недостаточным поступлением кислорода в ткань мозга (см. рис.5. 5.).



Рис.5.5. Изменения мозгового кровотока, приводящие к нарушению функций нейронов и метаболических особенностей внутренних органов

Изменения активности САС и ГАС сопровождаются изменениями в распределении и обмене натрия и калия, механизмах регуляции обмена воды и водно-солевого обмена, а так же процентного содержания кровообращения головного мозга. Данная концепция заставила пересмотреть старые представления о механизмах развития вегетососудистых пароксизмов, что помогло сформулировать современные концепции патогенеза взаимодействия трофотропных и эрготрофотропных функций вегетативной нервной системы. (155 – 157).

На основании анализа клинико-компьютерных и биохимических данных установлена определенная последовательность развития патобиохимических нарушений изменений температурных показателей в генезе пароксизмальных состояний в результате повреждающего действия некоторых метаболитов в условиях измененного кровотока внутренних органов в ответ на снижение МК, обозначены критические уровни кровотока для некоторых функций.

Первичные биохимические процессы в клетке возникают в случае снижения МК ниже $50\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^{-1}$ и проявляются торможением синтеза белков, но функция нейронов еще сохранена. Понижение МК ниже $35\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^{-1}$ стимулирует анаэробный гликолиз, вызывает кратковременное нарушение функции нервных клеток.

Когда МК понижается ниже $20\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^{-1}$, на фоне максимального повышения ФЭК начинает падать СЦМ O_2 , наступают нарушения функции нейронов: прекращается электрическая активность в клетках коры, уменьшаются по амплитуде вызванные потенциалы из области фокальной ишемии (W.D. Heiss, 1992). Эту степень ишемии считают верхним ишемическим порогом, то есть порогом утраты электрической функции нейронов с сохранением их мембранного потенциала.

В случаях понижения МК до $15\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^{-1}$ исчезают электроэнцефалографические (ЭЭГ) и вызванные потенциалы, но структурная организация нервных клеток сохраняется.

Критическим порогом МК для необратимого повреждения клеток считают $10\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^{-1}$ (рис. 5.7.). На этой стадии недостаток O_2 подавляет метаболизм в митохондриях и стимулирует малоэффективный анаэробный путь расщепления глюкозы, что приводит к повышению лактата, снижению рН, к развитию внеклеточного и внутриклеточного ацидоза. Нарушается функция энергозависимых клеточных мембран, поддерживающих ионный гомеостаз: ионы K^+ из клеток выходят

во внеклеточное пространство, ионы Na^+ и вода входят в клетки, ионы Ca^{2+} также перемещаются в клетки, где вызывают недостаточность функции митохондрий, в результате возникает цитотоксичность, генерализованная недостаточность функции мембран.

Эту степень ишемии считают порогом утраты клеточного ионного гомеостаза (В.К. Siesjo, 1992) или нижним ишемическим порогом энергетического поражения, возникающего при суммационных показателях температур всех точек выше 180° и ниже 135° . В пределах этих суммационных показателей отмечается снижение МК менее $10\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}''$ и наступает абсолютная (полная) ишемизация и в течение 6 - 8 мин. возникают необратимые повреждения нейронов и клеток нейроглии - клеточная смерть (некроз), то есть формируется зона инфарктного ядра. Выявление двух критических порогов кровотока - утраты электрической функции нейронов и утраты клеточного ионного гомеостаза - позволило сформулировать концепцию так называемой ишемической полутени (ischemic penumbra) (J. Astrup, 1981).

Ишемическая полутень - это область ишемизированной, но жизнеспособной ткани мозга, которая окружает зону инфарктного ядра, то есть это ткань в состоянии риска, кровотоков в ней находится между двумя ишемическими порогом и соответствует «мизерной» или «критической» перфузии, что не обеспечивает метаболические запросы ткани мозга. Структурно-морфологическая организация нейронов этой области сохранена, но имеется дефект ее функциональной активности - утрата электрической функции нейронов.

Таким образом, результаты математического моделирования функций на основе изучения температурных показателей активных точек показали, что пороги = 10 и от 15 – $20\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^1$ возникают при суммационных температурных показателях свыше 180° и ниже 135° и отвечают за структурные нарушения нейронов и функциональные расстройства.

С клинической точки зрения значение изменений мозгового кровотока в зависимости от температурных показателей в возникновении пароксизмальных состояний определяется временным фактором. Установлено, что изменения температурных показателей свыше 180° и ниже 135° , продолжающиеся в течение 1 – 6 часов вызывают нарушения функции нейронов, носящих обратимый характер. Длительность этой толерантности определяется степенью снижения МК. Именно за эту область мозговой ткани и ведется борьба в первые часы и дни заболевания, чтобы сохранить функцию нервных клеток, и, следовательно, уменьшить выраженность неврологического дефицита. Улучшение перфузии головного мозга позволяет восстановить функциони-

рование нервной ткани этой области, а снижение приводит к гибели клеток всех типов, включая нейроны и клетки нейроглии.

5.7. Динамика функциональных и морфологических изменений нейронов. Метаболический каскад в зависимости от показателей температур активных точек

Возникновение вегетососудистого пароксизма формируется через 3 – 6 часов с момента проявления его первых симптомов, взаимосвязанных с изменениями суммационных температурных показателей изучаемых активных точек. (155 – 157). «Деформирование» вегетососудистого пароксизма продолжается в течение 24 – 48 часов, возможно, и позже, в зависимости от степени снижения МК и выраженности аутоиммунной реакции (M.Ginsbera, 1996).

Современные концепции критического уровня кровотока в зависимости от динамики суммационных показателей температур изучаемых активных точек и их связи с изменениями метаболизма углеводов, липидов, желчных пигментов, порфиринов, приводящих к изменениям рН и активности систем САС и ГАС позволили сместить акценты изучения патофизиологии эрготрофотропной функции ВНС от циркуляторных и метаболических механизмов в направлении углубленного исследования роли клеточных, патобиохимических и аутоиммунных механизмов, их взаимосвязи с клеточным составом крови и роли в повреждающем действии на ткань мозга при определенных условиях, возникающих в системах регуляции обмена воды, натрия и калия, водно-солевого обмена, гормонов коры надпочечников, гормонов мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы и кининовой системы.

Совсем недавно было доказано значение изменений температурных показателей активных точек в изменениях молекулярных и генетических аспектов в формировании недостаточности кровообращения головного мозга.(155-157). Хотя точные механизмы повреждения ткани мозга при снижении МК до $10\text{мл}/100\text{г}/\text{мин}^1$ еще полностью не установлены, все же выделяют три главных пути: неконтролируемое увеличение в цитоплазме клетки концентрации ионов Ca^{2+} , глутаматная эксайтотоксичность и образование свободных радикалов (рис. 5.6.).

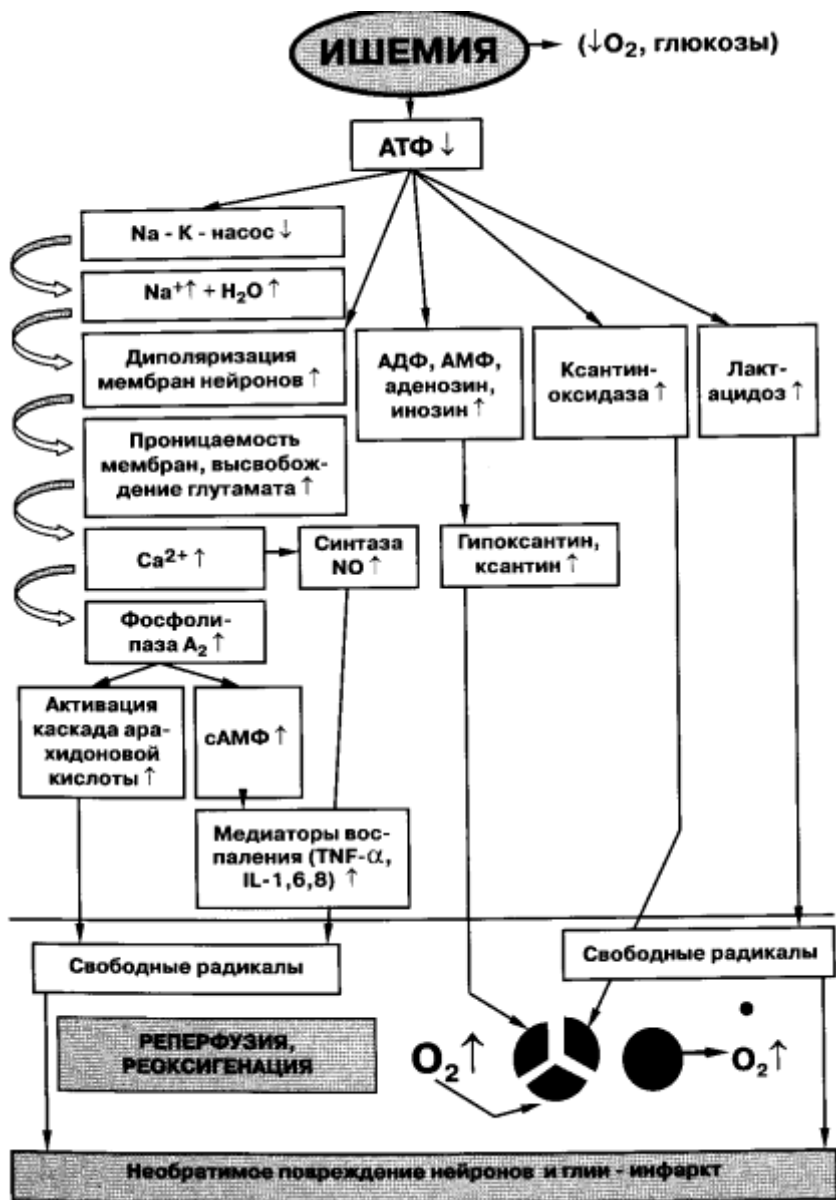


Рис.5.6. Возможные патобиохимические механизмы повреждения нервной ткани в зависимости от мозгового кровотока

Изменения активности систем САС и ГАС могут сопровождаться ишемией ткани мозга и приводить к снижению доставки O_2 и глюкозы в ткани. Для мозга человека в отличие от других органов глюкоза является единственным источником энергии (около $75 - 100 \text{ мл}/100 \text{ г}/\text{мин}^{-1}$ или $125 \text{ г}/\text{день}$). В мозге она полностью метаболизируется путем гликолиза и в цикле трикарбоновых кислот. Фракция экстракции глюкозы составляет 10%. При аэробном расщеплении одной молекулы глюкозы образуется 36 молекул АТФ, а в условиях ишемии при анаэробном пути синтезируется только 2 молекулы АТФ вместе с молочной кислотой.

Снижение АТФ, креатинфосфата и недостаток O_2 активируют анаэробный путь расщепления глюкозы, что приводит к повышению концентрации неорганического фосфора, лактата, снижению pH, развитию лактацидоза.

Из-за слабости клеточного натриево-калиевого насоса нарушаются функции клеточных мембран, ионного гомеостаза. Потеря АТФ и дисфункция кальциевого насоса приводят к массивному вхождению ионов Ca^{2+} в клетку из внутриклеточных депо и внеклеточного пространства (внеклеточная концентрация Ca^{2+} в $10^4 - 10^5$ раз больше внутриклеточной).

Ишемия вызывает энергетический дефицит, который является причиной деполаризации мембран и высвобождения экзайтотоксических аминокислот (глутамат, аспартат), обеспечивающих процесс возбуждения. Глутамат активизирует разные рецепторы (АМПА, NMDA, метаболотропные), что приводит к перегрузке Ca^{2+} нервных клеток и вызывает приток ионов Na^+ и Cl^- внутрь клетки через моновалентные ионные каналы, вызывая цитотоксический отек. Так как глутамат является экзайтотоксином, возникает глутаматная экзайтотоксичность, которая сопровождается вазоконстрикцией, повышенной проницаемостью стенок сосудов.

Избыточное внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} и переход его в активную форму за счет связывания с внутриклеточным рецептором кальмодулином вызывает активацию кальмодулинзависимых внутриклеточных ферментов (фосфолипаз, протеаз и нуклеаз), обуславливающих образование оксида азота (NO), свободных радикалов, разрушение внутриклеточных белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот.

Оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина и молекулярного кислорода. При активации фермента Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы он, взаимодействуя с супероксиданионом, образует пероксинитрит. Развивается прямой цитотоксический эффект повышенных концентраций NO и пероксинитрита.

Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} активирует расщепляющие белок ферментативные реакции: фосфолипаза- A_2 вызывает гидролиз фосфолипидов клеточной мембраны до свободных жирных кислот, таких как арахидо-новая кислота, активируется ее цикл, катализируемый ферментом циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2). Каскад этих превращений способствует образованию свободных радикалов, высокореактивного супероксида (O_2^-), приводит к накоплению продуктов метаболизма (простагландины, тромбоксан- A_2 , простаглицлин, лейкотриены, липоперекиси), которые повреждают эндотелиоциты, усугубляют нарушения перфузии, активируют реакцию воспаления, расширяют процесс тромбообразования.

Свободные радикалы могут образовываться и в ходе катаболизма АТФ за счет окисления ксантина при реоксигенации: накапливается концентрация супероксиданиона (O_2^-), взаимодействие которого с NO приводит к образованию пероксинитрита, гидроксилподобных радикалов, оказывающих цитотоксический эффект.

Резкое усиление окислительного процесса и синтеза NO при недостаточности системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидантного стресса, который является одним из универсальных механизмов повреждения тканей при различных патологических состояниях.

Весьма вероятно, что в опосредовании ишемического повреждения ткани мозга имеет значение экспрессия генов, кодирующих факторы воспаления. На этом этапе патобиохимического ишемического каскада активированная ишемией микроглия, астроциты, нейроны усиливают секрецию нейротоксических медиаторов воспаления, среди которых наиболее важное значение имеют провоспалительные цитокины: IL-1, IL-6, TNF- α . Под их влиянием усиливается продукция острофазных белков (С-реактивный белок, факторы комплемента C_3A , C_5A , OC_2 -макроглобулин), повышается синтез токсических соединений (лейкотриены, тромбоксан A_2 , простагландины, кинины)

Каскад этих нарушений приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, миграции активированных лейкоцитов из сосудистого русла в очаг ишемии, что углубляет реакцию местного воспаления. Усиление на этом этапе микроциркуляторных нарушений сопровождается образованием тромбов, расширением очага инфаркта.

Еще одним механизмом, вносящим вклад в ишемическое повреждение ткани мозга, является апоптоз. Он возникает в пределах ишемической полутени и обусловлен множеством патофизиологических факторов: экзайтотоксичностью, высвобождением свободных радикалов, воспалительной реакцией, повреждением цитоскелета. Апоптоз

опосредуется каскадом экспрессии генов, которые программируют смерть клетки.

Вследствие изменения мозгового кровотока с ишемией его возникает снижение энергопродукции нейронами (decreased energy production), повреждение митохондрий (mitochondrial injury), что способствует образованию свободных радикалов (generation of oxygen radicals). Массивная мембранная деполяризация (massive membrane depolarization) обуславливает повреждение ионных насосов (failure of ionic pumps), а чрезмерное присоединение эксайтотоксинов к NMDA- и АМПА-рецепторам способствует открытию потенциалзависимых каналов (voltage-gated channels). Все это вместе способствует массивному поступлению ионов Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки (increased cellular Na^+ , Ca^{2+}). Последнее стимулирует активацию фосфолипаз и протеаз (stimulation of phospholipases and proteases), в результате чего образуются повреждающие цитокины, простагландины и лейкотриены (prostaglandins and leukotriens), вызывающие повреждение цитоскелета (breakdown of cytoskeleton) и гибель клетки.

Таким образом, определяющее значение в повреждающем действии на нейроны в зоне недостаточного кровообращения головного мозга имеют последовательно возникающие патофизиологические механизмы:

- фокальный дефицит МК;
- глутаматно-кальциевая эксайтотоксичность;
- околоинфарктная деполяризация;
- образование свободных радикалов;
- оксидантный стресс;
- местное воспаление и генетически запрограммированная смерть клеток.

5.8. Роль нейроиммунных нарушений в развитии реакции местного воспаления в зависимости от температурных показателей и активности систем САС и ГАС при пароксизмальных состояниях.

К факторам, ускоряющим эволюцию наступления пароксизмальных состояний относятся изменения иммунологических реакций и кровообращения, что находит отражение в динамике температурных показателей изучаемых точек, которые при определенных условиях сопровождаются развитием недостаточности кровообращения. Эти изменения укорачивают диапазон «терапевтического окна» и сопровождаются инфекционными и воспалительными заболеваниями, гипергликемией. Степень их выраженности зависит от возраста, пола больного,

его веса. Они выявляются приблизительно у 20% больных с заболеваниями печени (Т.Д. Kentetal., 2001).

Диапазон «терапевтического окна» подвержен значительным индивидуальным колебаниям и связан с многочисленными факторами: компенсаторными возможностями сосудистого русла, косвенно определяемой по времени стабилизации температурных показателей в выделенных точках, индивидуальной чувствительностью ткани к фокальной ишемии, определяемой потреблением кислорода на 100г мозговой ткани, исходным состоянием церебрального метаболизма и др.

Результаты исследований свидетельствуют, что у 25 – 40 % больных с вегетососудистыми пароксизмами отмечается раннее неврологическое ухудшение в первые часы и сутки после метаболической катастрофы, степень выраженности которой влияет на прогнозируемость течения и исход заболевания. Точные механизмы, лежащие в основе этих нарушений, недостаточно изучены; указывают на возможную роль изменений внешних воздействий и воспалительно-нейроиммунных нарушений в прогрессировании постинсультных церебральных расстройств с фатальными последствиями (N.Vila et al., 2000г., 2003г.)

Изменения температурных показателей, особенно абдоминальной области, сопровождаются изменениями клеточного состава крови и их активным участием в развитии локального воспаления в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение ткани мозга начинается прилипанием полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯ) к эндотелию сосудов, что вызывает микроваскулярную обструкцию (рис. 5.7.)

Важное место в этом процессе принадлежит активированной ишемией микроглии и астроцитам, которые продуцируют нейротоксические медиаторы, провоспалительные цитокины: IL-1, IL-6, TNF- TNF- α . Под их воздействием происходит экспрессия адгезивных молекул (молекулы клеточной адгезии ICAM-1, селектины, интегрины) на эндотелиальных клетках, лейкоцитах и тромбоцитах. Адгезивные рецепторы опосредуют взаимодействие между эндотелиальными клетками и лейкоцитами.

Клетки эндотелия выделяют ряд хемоаттрактантов (фактор агрегации тромбоцитов-FAT, IL-8, гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор), которые вместе с компонентами комплемента (C₃A, C₅A) и тромбоксаном (Tg A₂) активируют нейтрофилы и удерживают их на стенках кровеносных сосудов.

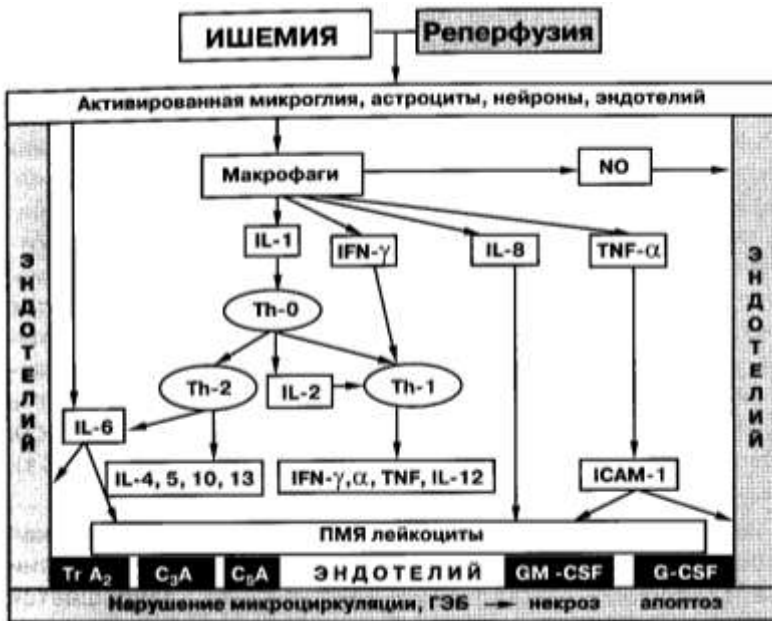


Рис. 5.7. Схема развития локального воспаления при острой церебральной ишемии

Клетки эндотелия выделяют ряд хемоаттрактантов (фактор агрегации тромбоцитов-FAT, IL-8, гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор), которые вместе с компонентами комплемента (C_3A , C_5A) и тромбоксаном ($Tg A_2$) активируют нейтрофилы и удерживают их на стенках кровеносных сосудов.

Адгезия лейкоцитов к эндотелию «запускает» активную систему генерирования свободных радикалов в эндотелиальных клетках, что способствует повреждению всех перечисленных клеточных элементов.

Высвобождение провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, TNF- α , FAT) продолжает разрушительное влияние на ткань мозга. Под действием IL-1 и IL-6 увеличивается синтез астроцитами острофазных белков (С-реактивный белок, факторы комплемента, α_2 -макроглобулин, α_1 -, -антитрипсин). Резко повышается продукция многочисленных токсических соединений: лейкотриены, тромбоксан A_2 , простаглицлин, простаглицлин I_2 , вазоконстрикторы). В результате образования токсических для эндотелия сосудов веществ усугубляются микроциркуляторные и реологические нарушения, увеличивается про-

ницаемость ГЭБ. Это сопровождается выбросом в интерстициальное пространство внутриклеточных протеолитических ферментов, в частности, лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), что приводит к повреждению компонентов базальной сосудистой мембраны и межклеточных веществ (ламелина, коллагена, протоглюкинов и гликопротеинов), повреждению эндотелиальной выстилки сосудов.

В результате этих процессов прогрессирует локальная воспалительная реакция: инфильтрация мозговой ткани нейтрофилами, моноцитами-макрофагами, завершается формирование инфаркта мозга.

Важную роль в развитии вазоспазма и местных изменений внутренних органов и ткани мозга при нарушениях мозгового кровообращения играют аутоиммунные реакции. Причиной их может быть повышенная иммунологическая реактивность организма в отношении нейроспецифических антигенов, связанная с предварительной сенсибилизацией к ним организма. К нейросенсибилизации приводят: хроническая мозговая сосудистая недостаточность, перенесенные транзиторные ишемические атаки, церебральные сосудистые кризы, которые сопровождаются нарушениями проницаемости ГЭБ. В условиях предшествующей аутоенсибилизации и длительного существования нейроспецифических аутоантител в крови острые нарушения мозгового кровообращения создают предуготованность к проникновению их в участки мозга с фиксацией на соответствующих структурах нервной ткани (И.В. Ганнушкина, 1996г., 2000г.).

При неадекватности активных органных процессов иммунной ауторегуляции, одним из механизмов которых может быть «неспецифический», то есть реализуемый через Th-1, Th-2 неспецифические цитокины (R.L. Bar-Or, LA. Segel, 1998г.), аутоиммунные реакции способны вызвать иммунное повреждение ткани мозга, включаясь в нейроиммунно-воспалительную цепь.

Обязательным условием развития нейроаутоенсибилизации является нарушение проницаемости ГЭБ. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ГЭБ морфофункционально представляет собой барьерно-транспортную систему, обладающую селективной проницаемостью для различных метаболитов.

Известно, что мелкие по диаметру капилляры сосудистой системы головного мозга отличаются от периферических капилляров того же размера: внутренняя эластическая пластинка у них толще, клетки сосудистого эндотелия плотно соприкасаются друг с другом без каких-либо промежутков, являясь главной составляющей гематоэнцефалического барьера.

Эффективные поры в церебральных капиллярах достигают всего 7А, делая эту уникальную структуру более прочной, непроницаемой

для больших белковых молекул, относительно непроницаемой для ионов Na^+ , Cl и свободно проходимой для воды. Эндотелий периферических капилляров имеет поры размера 65А, они свободно проницаемы для воды, ионов Na^+ , Cl^- и для малых молекул, но непроницаемы для больших белковых молекул.

Эффект аутосенсibilизации зависит не только от выхода антигенов за пределы ГЭБ, проницаемость которого повышается достаточно часто в связи с гипертермией, интоксикацией, развитием инфекции и пр., но и от нарушения сложной регуляции нейроиммунноэндокринной системы, определяющей иммунный гомеостаз.

Надежным критерием повреждения ГЭБ служит появление в периферической крови и спинномозговой жидкости повышенного содержания нейроспецифических антигенов или белков (НСБ) (М.Б. Штарк, 1985г.).

НСБ маркируют практически все морфологически разные клеточные типы нервной ткани и отдельные оперативные участки нейронов: синапсы, аксоны, аксональные и плазматические мембраны. В настоящее время с помощью современных иммунохимических методов идентифицировано более 100 НСБ (В.А. Березин, Я.В. Белик, 1990г.). Определение НСБ имеет важное значение для правильной оценки некоторых звеньев патогенеза заболеваний ЦНС, в развитии которых существенную роль играют процессы аутоиммунизации (В.А. Березин, Е.А. Жмарева, 1984г.; Т.М. Черенько, 1989г., 1991г.; Н.И. Лисяный, 1991г.; Л.О. Бадалян и соавт., 1997г.; Т. Buttner et al., 1997г.).

О значении аутоиммунных реакций в патогенезе цереброваскулярных заболеваний можно судить по наличию у больных повышенного содержания иммунных комплексов, антител к специфическим мозговым антигенам – маркерам глии, нейронов, миелина, вызывающих четкий повреждающий эффект при их интрацеребральном введении (U. Missler et al., 1997г.; J.F. Payen et al., 2003г.).

Клиническими исследованиями выявлены в зависимости от потребления кислорода на 100 г ткани повышение содержания НСБ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) больных с повреждением ЦНС, а также взаимосвязь между концентрацией последних и тяжестью поражения мозга (Т. Buttner et al., 1997г.; P. Martens et al., 1998г.; M.T. Wunderlich et al., 1999г.).

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалось содержание специфических протеинов мозга – S-100, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), нейронспецифической энлазы (NSE), основного белка миелина (МБР). Биологические функции S-100 и, в частности, одного из семейства Ca^{2+} связывающих белков – S-100B, находящихся преимущественно в астроцитах или шванновских клет-

ках, до конца не изучены. Правда, известно (M.T. Wunderlich et al., 1999г.), что протеин модулирует комплексные нейронально-глиальные взаимодействия; высвобождение его в периферическую кровь ассоциируется с нарушением функциональной целостности мембран и повышением проницаемости ГЭБ.

Экспериментальные исследования показали, что в зависимости от концентрации и времени высвобождения с момента мозговой катастрофы нейроспецифический белок S-100В может индуцировать как нейрональную смерть, так и реактивный синаптогенез и пластические процессы

Исследования последних лет показали, что аутоиммунная агрессия против собственных нейротрофинов (фактора роста нервов - TGR нейротрофин-3 - NT-3) и структурных нейроспецифических белков, обладающих трофическими свойствами, является одним из дополнительных механизмов повреждения ткани мозга (В.И. Скворцова и соавт., 2001г.; И.В. Щербакова и соавт., 2001г.).

Содержание S-100В белка при ишемическом инсульте коррелирует с размером зоны инфаркта, взаимосвязанной с резким снижением потребления кислорода на 100 г ткани. Определение его используется для оценки тяжести неврологических нарушений, функционального течения и исхода вегетативных пароксизмов, а также инсульта (A.Aurell et al., 1991г.; H.D.Abrahaetal., 1997г.).

Одновременное использование двух астроглиальных маркеров S-100 и GFAP позволяет установить различие между подтипами ишемического инсульта; в частности, установлено, что GFAP более чувствительный маркер при лакунарных инфарктах и малом ишемическом инсульте (M.Herrmann et al., 2000г.).

Убедительным маркером клеточного повреждения рассматривается NSE - изоэнзимный димер гликолитического фермента эналазы. Он находится преимущественно в цитоплазме нейронов и не секретируется в норме в межклеточное пространство. Определение содержания NSE как самостоятельно, так и в сочетании с S-100 прогностически важно для характеристики тяжести неврологических нарушений при ишемических катастрофах (L.S. Rasmussen et al., 1999г.; M. Herrmann et al., 2000г.).

Определение нейроспецифических антител сенсibilизированных лимфоцитов, иммунных комплексов также имеет диагностическое и прогностическое значение при ишемическом инсульте, указывая на сенсibilизацию как на патогенетический фактор. Мониторинг содержания в сыворотке крови и СМЖ нейроспецифических маркеров, аутоантител к ним может быть важным при оценке эффективности применяемых нейропротективных препаратов.

Таким образом, теперь убедительно показано, что вазоспазм, длительно удерживающийся во времени, сопровождается повреждающим эффектом на ишемизированную ткань мозга (C.Ladecola, M.Alexander, 2001г.).

Уменьшение количества циркулирующих нейтрофилов улучшает исход фокальной церебральной ишемии, то есть лекарственная нейтропения улучшает функциональный исход заболевания (Y Matsuo et al., 1994г.; N. Jiang et al., 1995г.)

Инактивация цитокинов или блокада цитокиновых рецепторов также уменьшает ишемическое повреждение головного мозга (D.A. Dawson et al., 1996г.).

Показано также, что антитела, блокирующие действие адгезивных молекул, ограничивают приток лейкоцитов в очаг ишемии и уменьшают степень повреждения мозговой ткани (R.L. Zhang et al., 1994г.). В условиях эксперимента с помощью генной инженерии мыши, лишённые адгезивных молекул (ICAM-1) и Р-селектинов, были менее чувствительны к ишемическому повреждению ткани мозга (E.S. Connolly et al., 1997г.).

Клиническими исследованиями показано увеличение уровня провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул (A. Bitscheta, 1998г.; L. Pantoni et al., 1998г.) в периферической крови и СМЖ у больных с выраженными вегетососудистыми параксизмами, ишемическим инсультом. Отмечено, что повышение содержания в крови составляющего острофазового ответа на церебральную ишемию – IL-6 - ассоциируется с ранним неврологическим ухудшением (N. Vila et al., 2000г.). По данным различных авторов (K. Fassbender et al., 1994г.; N. Vila et al., 2000г.), высокие концентрации IL-6 коррелируют с большим размером инфаркта, неврологическим ухудшением и плохим функциональным исходом инсульта. Считают, что увеличение уровня IL-6, подвергающегося значительному разведению в периферической крови, может свидетельствовать о раннем воспалительном ответе в ишемически поврежденном участке мозга (K. Fassbender et al., 1994г.).

Согласно данным A. Davalos и соавт. (1999г.), повышенный уровень TNF- α обнаруживается уже спустя 15 часов после развития инсульта в образцах мозга с пиком в течение 2—3 дней. Повышение концентрации TNF- α обуславливает экспрессию проадгезивных молекул на эндотелии сосудов, что приводит к накоплению лейкоцитов, прилипанию и миграции их из капилляров в мозговую ткань. Средний уровень в плазме IL-6, TNF- α ICAM-1 значительно выше у пациентов с ранним неврологическим ухудшением. Установлено, что показатели в плазме крови TNF- α более 14пг/мл и ICAM-1 более 208пг/мл тесно коррелировали с неврологическим ухудшением, независимо от наличия арте-

риальной гипертензии, количества лейкоцитов в крови и локализации инфаркта.

По мнению J. Zaremba (2000г.), TNF- α вносит существенный вклад в процессы некроза и апоптоза нейронов, а его провоспалительная активность приводит к расширению зоны инфаркта мозга и способствует клиническому ухудшению.

В литературе также встречаются сообщения о защитном действии циркулирующих антител к TNF- α от реперфузионного повреждения ткани мозга. Предварительное внутривенное введение анти-TNF- α антител уменьшало кортикальное повреждение на 71% ($p < 0,015$) и субкортикальное – на 58% ($p < 0,07$), усиливало церебральный кровоток и улучшало неврологический исход (S.D. Lavine et al., 1998г.).

Имеются сведения (T.J. De Graba, 1998г.) о различной степени нейронального повреждения у больных, умерших в первые 2 – 3 недели после развития инсульта. Выявлено, что острые инфаркты мозга в первые 6 – 8,5 дней сопровождались значительным увеличением экспрессии межклеточных адгезивных молекул, что в свою очередь приводило к увеличению гранулоцитов (200мм^2). Исследователи поддерживают идею инфузионного использования АТ, блокирующих эндотелиальные адгезивные молекулы, в целях уменьшения лейкоцитарно-индуцированного повреждения мозга.

Провоспалительный статус у больных в остром периоде вегетативного криза и ишемического инсульта может быть связан с развивающимся дисбалансом в системе цитокинов (В.И. Скворцова и соавт., 1999г.; N. Vila et al., 2003г.). Он характеризуется как повышением содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 p, IL-6, TNF- α , IL-8), так и снижением уровня провоспалительных цитокинов IL-10, IL-4 и TGF- β . IL-10 тормозит синтез IL-6 и TNF- α через блокаду генной транскрипции и снижение ICAM-1 матричной металлопротеиназы (J.S.Silvestre et al., 2001г.; Z. Yang et al., 2000г.). Клиническими исследованиями показано, что низкие концентрации IL-10 (меньше 6пг/мл) ассоциируются с клиническим ухудшением инсульта, особенно у больных с субкортикальной локализацией инфаркта. Недавно опубликованными работами продемонстрирована взаимосвязь между низкими плазменными концентрациями IL-10 и последующим риском развития ишемического инсульта, а также с фатальным исходом при уже развившемся инсульте (T van Exel et al., 2002г.). Назначение IL-10 (P.A. Spera et al., 1998г.; W.D. Dietrich et al., 1999г.) или гентрансфера в экспериментальных моделях при острой фокальной ишемии уменьшает объем инфаркта, оказывая тем самым нейро-протективный эффект.

Важная роль в постишемическом повреждении мозга отводится ключевым медиаторам воспаления: индуцибельной NO-синтазе (iNOS)

и циклоксигеназе – COX-2. Экспрессия iNOS при патологических условиях, в частности при воспалении, приводит к образованию токсических уровней NO. Механизмы цитотоксического действия включают торможение АТФ-образующих ферментов, повреждение ДНК и оксидантное повреждение, производимое пероксинитритом (высокотоксичным химическим соединением).

Подтверждением вклада iNOS в ишемическое повреждение ткани мозга является тот факт, что назначение его ингибитора – аминуганидина (в промежутке времени от 6 до 24 часов после окклюзии) ослабляет постишемическую iNOS-активность и уменьшает на 30 – 40 % объем инфаркта мозга. При этом ограничение тканевого повреждения ассоциируется с уменьшением неврологического дефицита. Приведенные данные свидетельствуют о том, что концентрация NO взаимосвязана с изменениями температурных показателей изучаемых активных точек и играет важную роль в отсроченном повреждении мозга при церебральной ишемии (G. del Zoppo et al., 2000г.), которая взаимосвязана с активностью САС и ГАС. (26, 28, 33, 41, 46, 65, 70, 71, 88, 95, 96, 123, 134, 136, 138, 142, 149, 152, 159, 160, 161, 164, 169).

Повышение содержания не менее важного медиатора воспаления - COX-2 вносит существенный вклад в понимание повреждения мозговой ткани при церебральной ишемии через реактивные кислородные радикалы и токсические простаноиды. Назначение селективных ингибиторов COX-2 уменьшает объем инфаркта, в частности, применение NS-398 через 6 часов после фокальной ишемии мозга уменьшает объем очага на 30 – 40 % (Cladecola et al., 1999г.).

Интенсивное изучение цитокиновых механизмов локального воспаления в случае ишемического поражения мозга, а также экспериментально успешное применение антагонистов молекул клеточной адгезии, антагонистов и блокаторов рецепторов к цитокинам, которые проявились в ограничении очага фокальной ишемии (D. Stanimirovic, K. Saton, 2000г.; J. Castillo et al., 2000г.), создали предпосылки к формированию нового перспективного направления в лечении вегетосудистых пароксизмов и ишемического инсульта, суть которого состоит в торможении и/или устранении постишемического локального вазоспазма. Потенциальными терапевтическими средствами можно считать - провоспалительный цитокин IL-10, анти-1СAM-1-антитела, а также антитела к лейкоцитарным адгезивным молекулам – интегринам С11-С18, антитела к TNF- α , селективные ингибиторы iNOS, COX-2, а также препараты со свойствами влиять на аутоиммунно-цитокиновые нарушения, процессы свободнорадикального окисления.

Таким образом, согласно современным представлениям, ведущее значение в патогенезе вегетосудистых кризов имеет сложный

комплекс изменений рН среды, содержание CO_2 , реологических нарушений, которые развиваются последовательно и тесно взаимодействуют между собой. Формирование респираторного алкалоза сопровождается редукцией церебрального кровотока, сокращением кровоснабжения кожных покровов и снижением концентрации ионизированного кальция и органических фосфатов крови (с повышением нейромышечной возбудимости, вплоть до развития в отдельных случаях тетанического судорожного синдрома). Психогенная гипервентиляция неизбежно приводит и к нарушению метаболизма сердечной мышцы как за счет усиления окислительных процессов, так и в результате смещения кривой диссоциации с ухудшением доставки кислорода к тканям за счет возрастания уровня лактата в крови.

5.9. Клинические аспекты нарушений вегетативного гомеостаза в зависимости от изменения температурных показателей активных точек.

Учитывая многообразие вегетативных расстройств, крайне трудно полно осветить все стороны их патогенеза. Изучение концентраций ПРФ и потребления кислорода явились важнейшими показателями оценки состояния интегративных метаболических путей у больных с вегетососудистыми пароксизмами. Нами отмечено, что между показателями артериального давления и появлением ПРФ корреляционные связи не выявлены. При этом между показателями центрального венозного давления и уровнем ПРФ имеется прямая корреляционная связь. Уровень ПРФ более 25 мкг/мл характерен для венозного тромбоза, а более высокое содержание ПРФ (44 – 60,5 мкг/мл) характерно для больных с кардио – пульмональной недостаточностью. Отмечена зависимость между уровнем ПРФ, СО_2 , лейкоцитозом и динамикой температурных показателей. Учитывая, что механизмы образования ПРФ еще недостаточно изучены, но при этом большое значение придается деятельности ЖКТ и легким. Поэтому при изложении различных клинических синдромов делались усилия, направленные на описание закономерностей патогенетических механизмов с позиций изменений эрготрофотропных взаимоотношений внутренних органов и вегетативных центров, построенных на едином принципе зависимости хода свободно-радикального окисления и возникающих энергетических потребностей организма в зависимости от хода преобразования энергии. Сущностью процесса является преобразование химической энергии, находящейся в ангидридных связях АТФ в электрическую энергию натрия, калия, зависящей АТФой. Эти процессы взаимосвязаны с изменениями клеточного состава крови, коэффициента раство-

римости кислорода и скорости доставки кислорода к соответствующим органным клеткам, что вызывает активацию ионов и радикалов. Разница энергий гетеро- и гомолитического разрыва связей определяет потенциал ионизации ионов в растворах с участием металлов ион – радикалов с образованием промежуточных веществ пероксида азота и атомарного кислорода. В наиболее совершенном виде этот процесс происходит в мышцах. В последних под влиянием специальных белков (актина и миозина) происходит гидролиз АТФ до АДФ и неорганического фосфора.

Данные изменения коррелируют с изменениями размеров регуляторных неспецифических систем головного мозга и изменениями клеточного состава крови прежде всего возникающей лимфопенией, моноцитопенией, палочко-ядерном сдвиге в остром периоде. Продукты их распада и повреждение тканей определяют активацию системы мононуклеарных фагоцитов, формированию ССБО. Компенсация нарушений гемодинамики, дыхания, требуют повышения энергопотребления. Последнее определяется степенью расстройств ионного, углеводного и белкового обмена, что вызывает нарушение гемоконцентрационных показателей крови, возникающее в результате рассогласования центральных и периферических механизмов регуляции, которые взаимосвязаны с изменениями клеточного состава крови и иммунологическим ответом.

Включение их в адаптационный механизм регуляции гомеостаза и гемостаза зависит от индивидуальных особенностей организма, возраста, пола, веса. Развитие расстройств вегетативного гомеостаза характеризуется функциональной дезинтеграцией определяющей развитие эндогенных расстройств и заболеваний метаболического и эндокринного характера. Они взаимосвязаны с количеством функционирующих капилляров на единицу площади и определяют изменения эрготрофотропных функций, выражающихся в изменениях показателей АД, рН, температурной реакции и регуляторных механизмов типа кровообращения, ионные и метаболические расстройства. Последние регулируют скорость образования и выведения метаболитов из организма и таким образом определяют степень эндогенной интоксикации, приводящую к формированию несоответствующего вегетативного обеспечения организма, появлению метаболических, ликворо- и гемодинамических расстройств и определенных показателей АД.

В этих условиях нейровегетативные нарушения продолжают и взаимосвязаны с особенностями взаимодействия (синхронизации) систем ЛРК и ГГНС. Была определена полная корреляция между клиническими симптомами заболевания, возрастом пострадавших,

наличием или отсутствием соматической патологии в анамнезе, а также уровнем потребления кислорода (PO_2) на единицу массы тела, определяемой метаболизмом белков, жиров и углеводов и взаимосвязанной с концентрацией циклических нуклеотидов, пировиноградной и молочной кислоты. Выявлен прогрессирующий характер изменений структур мозговой ткани, взаимосвязанной, с одной стороны, с нарушениями ликвородинамики, а с другой стороны неадекватным иммунологическим ответом с увеличением тяжелых молекул. Установлено, что в основе нарушений вегетативного обеспечения функций формирования АД, гемо- и ликвородинамики находятся сложные многоуровневые, межорганные механизмы регуляции массопереноса и PVT, обусловленные изменением клеточного состава периферической крови, которые определяют клеточную проницаемость, pH среды и электрохимический потенциал действия (ПД) на уровне органно-микроциркуляторного звена кровообращения и ЛРК. Эти структурно-функциональные механизмы принимают участие в системных взаимодействиях органов и определяют биофизические и биохимические преобразования, сосудистую проницаемость и распределение жидких сред организма за счет перераспределения количества образования интерстициальной жидкости (ИЖ), возникающей в результате изменений ее фильтрации и резорбции. Это, в свою очередь, приводит к изменению систолического ударного объема сердца (УОС) и ударного объема (УО) крови, объема циркулирующей крови (ОЦК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), ЧСС и ЧД, АД и температуры, определяющих ход реакций синтеза и распада веществ во временном интервале.

Большое практическое значение имеет разработанный алгоритм экстренной индивидуальной оценки основных параметров кровообращения, ликвородинамических расстройств и расстройств церебрального кровотока, основанный на количественных показателях: изменение клеточной, сосудистой проницаемости, фильтрация и резорбция жидкости.

Все это программно реализовано на персональном компьютере IBM PC/AT и состоит из блоков, оценивающих изменения электролитного состава плазмы, углеводного, белкового, жирового обмена, определяющих нарушения кислотно-основного и водного состава; гемодинамические параметры большого и малого круга кровообращения, а также количественные показатели церебральной гемодинамики с расчетными показателями ликворного давления, ширины третьего желудочка (СIII) и размеров церебровентрикулярных индексов. Разработанная программа дает возможность в реальном

масштабе времени определять состояние больного, эффективность проводимого лечения с использованием ранее разработанных биохимических тестов.

Таблица 5-8

Наиболее эффективные комбинации биохимических тестов в диагностике заболеваний (Ф.И.Комаров и соавт., 1981г.)

Область медицины, название заболевания	Биохимический тест	Направление изменений
Гастроэнтерология		
	Панкреатит острый	Липаза и амилаза в крови и моче Глюкоза в крови Глюкоза в моче Мочевина, креатинин в крови Кальций, калий, натрий в крови Белок в моче Билирубин в крови
Панкреатит хронический рецидивирующий	Липаза и амилаза в крови и моче	То же
	Глюкоза в крови	То же
	Билирубин в крови	То же
	Нейтральный жир, мышечные волокна в кале	Обнаруживаются
Рак поджелудочной железы	Дуоденальное содержимое: секреция бикарбонатов, ферментов	Снижение
	Амилаза, липаза, трипсин в крови и моче	То же
	Глюкоза в моче	Обнаруживается
	Глюкоза в крови	Повышение
	Нейтральный жир в кале	Обнаруживается
	Билирубин в крови	Повышение
	Титр антитромбина в крови	То же
Дуоденальное содержимое: активность ферментов, объем секрета	Снижение	
Вирусный гепатит	Лактатдегидрогеназа в крови	Повышение
	Аланинаминотрансфераза (АлТ) в крови	То же
	Аспаратаминотрансфераза (АсТ) в крови	То же
	Коэффициент АлТ/АсТ	То же
	Сорбитдегидрогеназа в крови	То же
	Билирубин (прямой и непрямой)	То же
	Уробилиноген и билирубин в моче	Обнаруживаются

	Тимоловая проба Электрофорграмма: альбумин α ₂ - и β-глобулины γ-глобулины (позднее)	Положительная Снижение Повышение Повышение
Механическая желтуха	Билирубин (прямой) в крови и моче Щелочная фосфатаза в крови Лейцинаминопептидаза в крови Глутаматдегидрогеназа в крови Желчные пигменты в кале Уробилиноген в моче Холестерин в крови Общие липиды в крови Церулоплазмин в крови	Значительное повышение То же Повышение То же Не обнаруживаются То же Значительное повышение То же Повышение
Холангит	Билирубин в крови Аминотрансферазы в крови Щелочная фосфатаза в крови	То же То же То же
Холецистит	Печеночные пробы крови Билирубин в крови Билирубин в моче Уробилиноген в моче	Норма Повышение То же То же
Желтуха семейная негемолитическая (синдром Криглера-Найара)	Билирубин в крови (непрямой) Билирубин в желчи Печеночные пробы крови Альбумины в крови γ-глобулины в крови Билирубин в крови Аммиак в крови и моче Белок в моче	То же Значительное снижение Норма Снижение Повышение То же То же Обнаруживается
Острая желтая атрофия печени (печеночная кома)	Кристаллы тирозина и лейцина в моче Аминоацидурия Холестерин в крови Калий, хлориды, кальций в крови	Обнаруживаются Повышение Снижение То же
Цирроз печени	Альбумины в крови γ-глобулины в крови Щелочная фосфатаза в крови Лейцинаминопептидаза в крови Фибриноген в крови	То же Повышение То же То же Снижение
постнекротический, портальный, атрофический	Протромбиновое время крови	То же

	Билирубин в крови	Повышение
	Аммиак в крови и моче	То же
	Тимоловая проба	Положительная
	То же, что при портальном циррозе	
	Уробилиноген в моче	Повышение
	Копропорфирин в моче	Обнаруживается
	То же, что при портальном циррозе	
	Иммуноглобулин-М в крови	Повышение
первично-билиарный	Антитела против мембран митохондрий	Обнаруживаются
	Общие липиды в крови	Повышение
	Холестерин в крови	То же
Рак желчных путей	Билирубин в крови и моче	То же
	Желчные пигменты в кале	Не обнаруживаются
	Холестерин в крови	Повышение
	Щелочная фосфатаза в крови	То же
	Протромбиновое время крови	Снижение
Первичный рак печени	а-фетопротеин в крови	Обнаруживается
Метастазы рака в печень	Аланинаминотрансфераза в крови	Повышение
	Глутаминдегидрогеназа в крови	То же
	Глутаматдегидрогеназа в крови	То же
	Щелочная фосфатаза в крови	То же
	Лактатдегидрогеназа в крови	То же
Кардиология		
Миокардит	Аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа в крови	То же
	Креатинфосфокиназа (КФК) в крови	То же
	МБ-КФК	То же
	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в крови	То же
	ЛДГ ₁	То же
Инфаркт миокарда	Аспартатаминотрансфераза в крови	То же
	β-гидроксibuтиратдегидрогеназа в крови	То же
	Миоглобин в крови	То же
	С-реактивный протеин в крови	То же
	Катехоламины в моче	То же
Гипертоническая болезнь	(в начальном периоде, при кризах) Дофамин-р-гидролаза в крови	То же
	Ренин в крови	Норма

Гипертензия	Альдостерон в моче и крови	Повышение
злокачественная	Калий в крови	Норма или снижение
	Натрий в крови	То же
реноваскулярная	pH крови	То же
	Калий в моче	Повышение
	Ренин в крови	То же
Наследственные заболевания	Альдостерон в моче	Повышение
Агаммаглобулинемия	Иммуноглобулины в крови	Снижение
Алкаптонурия	у-глобулины в крови	То же
	Гомогентизиновая кислота в моче	То же
	Проба с феррихлоридом	Положительная
	Проба Бенедикта в моче	То же
	Проба с глюкозооксидазой в моче	Отрицательная
	Галактоза в крови	Повышение
	Тирозин, метионин в крови	То же
Галактоземия	Глюкоза в крови	Снижение
	Проба на восстановление вещества в моче	Положительная
	Глюкозооксидазная проба в моче	Отрицательная
	Неорганический фосфор в крови	Снижение
	Билирубин (прямой и непрямой) в крови	Повышение
	Белок в моче	Обнаруживается
Фенилкетонурия	Фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислота в моче	Обнаруживаются
	Фенилаланин в крови, спинномозговой жидкости, моче	Повышение
	Неорганический фосфор, избыток оснований в крови	Снижение
Порфирия	Порфобилиноген и аминолевулиновая кислота в моче	Повышение
	острая	Выведение пирролов с калом
перемежающаяся	Уропорфирин и копропорфирин в моче	Повышение
поздняя хроническая (кожная)	Уропорфирин и эфирорастворимые порфириновые тела в моче	То же

	Порфобилиноген и а-аминолевулиновая кислота в моче	Норма
	Порфирин в кале	То же
	Копропорфирин и протопорфирин в кале (при ремиссии)	Повышение
смешанная	Протопорфирин и копропорфирин в кале	То же
	Уропорфирин и копропорфирин в моче	То же
эритропозитическая, врожденная	Уропорфирин в моче	Значительное повышение
	Копропорфирин в моче	Повышение
	Копропорфирин в кале	Повышение
Неврология		
Дерматомиозит	Креатинкиназа в крови	То же
	Альдолаза в крови	То же
	Аминотрансферазы в крови	То же
	Лактатдегидрогеназа в крови	То же
Прогрессирующая мышечная дистрофия	Креатинкиназа лактатдегидрогеназа, аминотрансферазы в крови	То же
	Аминокислоты в моче	То же
	Креатин в моче	То же
	Калий в крови	Снижение
	Белок в моче	Повышение
Нефрология	Объем мочи	Снижение
Гломерулонефрит острый	Калий в крови	Повышение
	Мочевина в крови	То же
	Креатинин в крови	То же
	у- и а ₂ -глобулины в крови	То же
хронический	Белок в моче	То же
	Осмолярность мочи	Снижение
	Мочевина, креатинин в крови	Повышение
	Неорганический фосфор в крови	То же
Гипернефрома	Кальций в крови	То же
	Натрий в крови	Снижение
	Натрий в моче	Повышение
	Лактатдегидрогеназа в моче	То же
	Щелочная фосфатаза в крови	То же

	Протромбиновое время	То же
	Альбумины в крови	Снижение
	а ₂ -глобулины в крови	Повышение
Пульмонология		
Пневмония	ЛДГ ₂ в крови	То же
	C-реактивный протеин в крови	Обнаруживается
	Сиаловые кислоты в крови	Повышение
Эндокринология		
Акромегалия	Соматотропин в крови	То же
	Гидроксипролин в моче	Снижение
Альдостеронизм первичный	Альдостерон в моче	Повышение или норма
		Норма
	Калий в крови	Снижение
	Калий в моче	Повышение
	Натрий в крови	То же
	pH крови	То же
	Бикарбонаты в крови	То же
	pH мочи	То же
	Осмолярность мочи	Снижение
	Ренин в крови	То же
вторичный	Альдостерон в моче	Повышение
	Ренин в крови	То же
	Трийодтиронин и тироксин в крови	То же
	Тироксинсвязывающая способность крови	Снижение
	Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой	Повышение
Гипертиреоз	Холестерин в крови	Снижение
	Креатинин в моче	Повышение
	Гидроксипролин в моче	То же
	Щелочная фосфатаза в крови	То же
	Трийодтиронин и тироксин в крови	Снижение
	Тироксинсвязывающая способность крови	Повышение
Гипотиреоз	Связанный с белком йод в крови	Снижение
	Бутанолом экстрагируемый йод в крови	То же
	Холестерин в крови	Повышение
	β-липопротеиды в крови	То же
	Щелочная фосфатаза в крови	То же

	Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой	Снижение или норма
Гинериаратиреоидизм первичный	Креатинин в моче	Снижение
	Кальций в моче	То же
	Кальций в крови	Повышение
	Неорганический фосфор в крови	Снижение
	Щелочная фосфатаза в крови	Повышение
	pH крови	Снижение
	Избыток оснований в крови	То же
	Гидроксипролин в моче	Повышение
	Кальций в моче	То же
	Клиренс фосфатов	То же
	Паратгормон в крови	То же
	Паратгормон в крови	То же
	Кальций в моче	То же
вторичный (почечный)	Кальций в крови	Снижение или норма
	Неорганический фосфор в крови	
	Неорганический фосфор в моче	Снижение
Гипопаратиреоидизм	Кальций в крови и моче	То же
	Неорганический фосфор в крови	Повышение
	Щелочная фосфатаза в крови	Норма
	Мочевина в крови	Повышение
Сахарный диабет	Глюкоза в крови	Повышение
	Глюкоза в моче	Обнаруживается
	Инсулин в крови	Снижение или норма
	Антагонисты инсулина (соматотропин, АКТГ, гидрокортизон, адреналин, глюкагон) индивидуально при различных формах симптоматического диабета	Повышение
Диабетическая кома кетоацидотическая	Глюкоза в крови	То же
	Глюкоза в моче	Обнаруживается
	pH крови	Снижение
	pCO ₂ крови	То же
	Избыток оснований в крови	То же
	Бикарбонаты в крови	То же
	Ацетон в моче	Обнаруживается
	Кетоновые тела в крови	Повышение
	Осмолярность крови	То же

	Калий в крови	Норма или повышение
	Натрий в крови	Снижение
	Хлориды в крови	То же
	Натрий, хлориды, калий в моче	Повышение
	Мочевина в крови	То же
	Холестерин в крови	То же
гиперосмолярность	Осмолярность крови	Значительное повышение
	Глюкоза в крови.	То же
	Ацетон в моче	Не обнаруживается
	pH крови	Снижение
Несахарный диабет	Избыток оснований в крови	То же
	Объем суточной мочи	Повышение
	Относительная плотность мочи	Снижение
	Осмолярность мочи	То же
	Глюкоза в моче	Не обнаруживается
	Вазопрессиновый тест	Положительный
	Суточный объем мочи	Повышение
	Осмолярность мочи	Снижение
	Относительная плотность мочи	То же
вторичный (почечный)	Вазопрессиновый тест	Отрицательный
	Никотиновый тест	То же
	Натрий в крови	Повышение
	Хлориды в крови	То же
	Ренин в крови	То же
	Гидрокортизон и кортикостерон (в части случаев) в крови	Повышение
	17-кетостероиды в моче	То же
	Калий в крови	Снижение
	pH крови	Повышение
	Хлориды в крови	Снижение
Гиперкортицизм первичный, опухоль коры надпочечников (синдром Кушинга)	Дексаметазоновый тест (8 мг/сут)	Отрицательный
	АКТГ в крови	Снижение
Гиперкортицизм вторичный (болезнь Кушинга)	То же, что при первичном гиперкортицизме	
	Отличия: АКТГ в крови	Повышение
	Дексаметазоновый тест (8 мг/сут)	Положительный
Другие заболевания и состояния		

Ревматизм острый	а- и у-глобулины в крови	Повышение
	С-реактивный протеин в крови	Положительный результат
	Гликопротеиды в крови	Повышение
	Фибриноген в крови	То же
	Мочевая кислота в крови	То же
Подагра	Мочевина в крови	Норма
	Креатинин в крови	То же
	Мочевая кислота в моче	Повышение
	Мочевина в крови	Значительное повышение
Преренальная азотемия	Отношение мочевины/креатинин в крови	Больше 10
	Мочевая кислота в крови	Повышение
	Альбумины в крови	Снижение
	Кальций в крови	То же
Системная красная волчанка	Фибриноген в крови	Повышение
	Альбумины в крови	Снижение
	Глобулины в крови	Повышение
	Лактатдегидрогеназа в крови	То же
	Аспартатаминотрансфераза в крови	То же
Эклампсия	Билирубин в крови	Повышение
	Альбумины в крови	Снижение
	Мочевая кислота в крови	Повышение
	Мочевина в крови	То же
	Глюкоза в крови	То же
	Неорганический фосфор в крови	То же

Изменение каждого из этих параметров определяется достаточно сложным процессом, включающим обеспечение соответствующими биохимическими субстратами и деятельностью ферментативных систем, а также определенных физиологических систем (нервной, кроветворной, кровеносной, пищеварительной, мочевыделительной). В рамках деятельности этих систем непрерывно происходят фазовые переходы вещества, которые с позиций гормональной регуляции можно рассматривать как автономные звенья единой эрготрофотропной функции вегетативной нервной системы, объединенной энергетическим обменом, прежде всего липидов и сахаров (см. табл.5-9).

Таблица 5-9

Показатели липидного и углеводного обменов ($M \pm m$) у больных с физическими (ФФ), химическими (ХФ) и психическими (ПФ) факторами воздействия

Показатель	Контрольная Группа (n=20)	ПФ	ХФ	ФФ
Общие липиды, г/л	5,85 ± 0,22	7,66 ± 0,17	8,04 ± 0,37	10,86 ± 0,58
Общий холестерин, ммоль/л	5,36 ± 0,21	6,95 ± 0,17	7,25 ± 0,13	7,81 ± 0,12
Свободный холестерин, ммоль/л	1,37 ± 0,07	2,43 ± 0,11	2,59 ± 0,25	2,98 ± 0,27
Триглицериды, ммоль/л	1,29 ± 0,05	2,38 ± 0,12	2,41 ± 0,10	3,27 ± 0,11
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,87 ± 0,12	5,56 ± 0,13	5,81 ± 0,10	6,34 ± 0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,08	0,88 ± 0,04	0,81 ± 0,05	0,62 ± 0,04
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51 ± 0,06	0,84 ± 0,03	0,92 ± 0,07	0,98 ± 0,08
Глюкоза, ммоль/л	4,44 ± 0,12	4,81 ± 0,08	6,76 ± 0,16	7,78 ± 0,13

- ХС ЛПНП – холестеринсвязанный с липопротеидами низкой плотности
 ХС ЛПВП – холестеринсвязанный с липопротеидами высокой плотности
 ХС ЛПОНП – холестеринсвязанный с липопротеидами очень низкой плотности

Изменения количественного содержания общих липидов, холестерина, триглицеридов и глюкозы взаимосвязаны с активностью CD4 и CD8 лимфоцитов (см. табл.5-7).

Изменения липидного, углеводного обмена определяют структурно-функциональные механизмы регуляции, сопровождающиеся изменениями активности CD4 и CD8. При этом биохимические изменения определяют биофизические и, таким образом, принимают участие в системных взаимодействиях органов, направляя распределение жидких сред организма за счет перераспределения количества образования интерстициальной жидкости (ИЖ), возникающей в результате изменений ее фильтрации и резорбции на уровне желудочно-кишечного тракта и почек. Это, в свою очередь, приводит к изменениям систолического ударного объема сердца (УОС) и ударного объема (УО) крови, объема циркулирующей крови (ОЦК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), ЧСС и ЧД, АД и температуры, определяющих ход реакций синтеза и распада веществ во временном интервале, который взаимосвязан с изменениями морфометрических характеристик сердца (см. табл. 5-10).

Таблица 5-10.

Основные морфометрические показатели ($M \pm n$) у больных с психическими, химическими и физическими факторами воздействия, полученными неинвазивным методом с помощью программно – аппаратного комплекса

Показатель	Контрольная группа (n=20)	ПФ	ХФ	ФФ
КСО, см ³	44,6 ± 0,25	70,3 ± 0,49	82,3 ± 0,72	78,4 ± 0,81
КДО, см ³	121,0 ± 1,12	163,2 ± 1,41	177,3 ± 1,18	151,2 ± 1,09
УО, см ³	76,4 ± 1,02	92,9 ± 1,08	95,0 ± 0,71	72,8 ± 0,69
МОК, л/мин	5,50 ± 0,08	7,0 ± 0,07	6,84 ± 0,06	6,11 ± 0,03
ФВ, %	63,0 ± 0,78	56,0 ± 0,53	53,0 ± 0,52	48,0 ± 0,47
КДР, см	4,81 ± 0,06	5,36 ± 0,06	5,53 ± 0,08	5,63 ± 0,09
КСР, см	3,35 ± 0,03	3,63 ± 0,03	3,89 ± 0,04	4,15 ± 0,05
ТЗСЛЖд, см	0,98 ± 0,03	1,36 ± 0,04	1,48 ± 0,04	1,69 ± 0,03
ТМЖПд, см	0,88 ± 0,03	1,21 ± 0,03	1,24 ± 0,03	1,23 ± 0,04
ММЛЖ, г/м ²	152,5 ± 1,34	226,2 ± 2,06	238,0 ± 1,55	252,8 ± 1,20
ИММЛЖ, г/м ²	82,9 ± 0,68	129,2 ± 1,34	131,4 ± 0,54	137,4 ± 0,41

КСО – конечносистолический объем

КДО – конечнодиастолический объем

УО – ударный объем

МОК- объем кровообращения

ФВ - фракция выброса

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер
ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖПд - толщина мышечной стенки правого желудочка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Изменения морфометрических размеров сердца находились в тесной взаимосвязи с метаболическими нарушениями липидного и углеводного обмена, взаимосвязанного с обменом свободных жирных кислот, триглицеридов, входящих в состав липопротеидов очень низкой плотности. При этом функциональное регулирование липидного обмена взаимосвязано с преобразованием желчных кислот в холестерин и наоборот. Эти процессы носят закономерный характер и определяются изменениями коэффициента растворимости кислорода, скорости продукции углекислого газа и азотистых соединений. Структурно-функциональные преобразования находятся под контролем взаимодействия системы кроветворения, изменения состава периферической крови, изменения атмосферного давления и газового состава атмосферы.

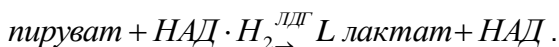
Эти взаимодействия включают:

1. Управление – комплекс нервных процессов, включающих внешнюю и внутреннюю афферентную передачу афферентных импульсов, идущих с синокаротидной зоны, определяющих поведение газообразных веществ НСО к азотистым субстратам, содержанию кислорода и азота в атмосфере, изменению рН среды за время одного кардиоцикла.

Афферентные импульсы синокаротидной зоны поступают в центральное представительство неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса. В последнем совершается биохимический анализ содержания O_2 , CO_2 , рН и температуры и вырабатывается программа поддержания соответствующей гемодинамики, которая реализуется посредством изменения тканевого давления паренхимы головного мозга, взаимосвязанного с фазовыми переходами вещества (липидов, регуляторов клеточной проницаемости). Эти механизмы взаимосвязаны с контролем уровня кальция плазмы, характеристикой временных параметров кардиоцикла PQ, Q, их отношением, а также временной разницей между ними.

2. Синтез – совокупность биохимических процессов, приводящих к выработке определенных молекул, обладающих специфической биологической активностью. При этом как ферменты, так и вазоактивные вещества возникают в ходе реакции взаимодействия безазотистых соединений (Н С О) с газообразными веществами типа оксидоа-

зота (NO), азота, с образованием аминотрансфераз – ферментов, катализирующих межмолекулярный перенос аминокрупп между аминокислотами и кетокислотами. В результате переаминирования, происходящего под действием АЛТ, образуется пировиноградная кислота, являющаяся одним из центральных метаболитов углеводного обмена. Пировиноградная кислота под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) восстанавливается в молочную кислоту. При этом происходит окисление восстановленного никотинамидаденинуклеотида (НАД Н₂):



3. Транспорт – процесс переноса биологически активных веществ (в т.ч. и гормонов), от эндокринной железы к месту действия.

4. Метаболизм – ход биохимических реакций, определяющих активность веществ в их связи с деятельностью систем САС и ГАС и клеточного состава крови, состоянием печени, почек, сердца, легких, т.е. тех органов, где происходят реакции метилирования, ацетилирования, образования глюкороновой аминокислоты.

5. Выведение – путем регуляции водного обмена, изменения жидкостных сред организма и ходом свободнорадикального изменения фазовых переходов липидов.

Вышеперечисленные процессы взаимосвязаны с факторами, регулирующими образование и перераспределение жидкости между секторами организма, определяющими осмотическое давление (разница концентрации веществ, растворенных в жидкостях, разделенных полупроницаемой мембраной). Кардиогенный механизм регуляции определяется гидродинамическим давлением, возникающим в результате сердечных сокращений, происходящих в определенных временных параметрах кардиоцикла. Баланс между гидростатическим, гидродинамическим и онкотическим давлением в значительной мере определяет перемещение жидкости из сосудов в ткань и наоборот. Третий фактор, определяющий движение жидкости, – это проницаемость в стенках сосудов и других мембран. Он включает в себя активные и пассивные процессы. Активные процессы происходят с расходом энергии макроэргических фосфатов, направленной на вывод натрия из клетки и ввод калия внутрь клетки. Этот процесс обеспечивает перенос аминокислот и глюкозы в клетку. Все вышеперечисленные факторы срабатывают на уровне лимбикоретикулярного комплекса и гипофизарно-надпочечниковой системы – средств управления контролем процессов эрготрофотропных функций. Механизмом управления при этом является формирование мозгового кровотока на 100 г мозговой

ткани, который определяется совокупностью факторов формирования рН среды, температуры, кардиогенного механизма, пульмонального механизма, кардиопульмонального механизма, гемодинамического фактора, изменения активности образования молочной и пировиноградной кислоты, а также аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы, которые во взаимосвязи с креатининкиназой внутренних органов изменяют коэффициент растворимости кислорода и определяют необходимый объем циркулирующей крови.

Общим свойством всех процессов в организме человека является то, что они осуществляются за счет энергетических ресурсов организма. При этом энергетический уровень организма зависит от преобразования связей CO_2 , O_2 , NO , NH , атмосферного давления и температуры объекта, которые определяют энтропию и энтальпию энергии. При этом носителем энергии в организме человека являются:

- непрерывно синтезируемые молекулы аденазинтрифосфата (АТФ);
- углеводы, жиры, белки, служащие для хранения запасов энергии.

Возможность синтеза энергии будет осуществляться, пока существует адекватная гемодинамика, которая взаимосвязана с кровообращением и формированием адекватного перфузионного давления, способного обеспечить функционирование ЖКТ, активно участвующего в синтезе и распаде аминокислот. При этом эти величины взаимосвязаны с клеточным составом крови и деятельностью специализированных внутренних органов неспецифическими системами головного мозга, сердца, легких, кардио-пульмонального механизма, деятельностью почек. Механизмы регуляции мозгового кровотока определяются взаимодействием вышеперечисленных факторов, взаимосвязанных синтезом энергии и ходом реакции ПОЛ и АОС, которые контролируются количеством внеклеточной воды на 1 кг веса (X_1), концентрацией натрия плазмы в *мэкв/л* (X_2), количеством плазмы на 1 кг веса (X_3), онкотическим давлением (X_4), количеством натрия на 1 кг веса (X_5), суточным диурезом на 1 кг веса (X_6), концентрацией натрия в моче (X_7), суточным выделением натрия в *мэкв/л* на 1 кг веса (X_8). Взаимодействие этих факторов определяет степень активации систем САС и ГАС, а также тромбин – лизинового системы, изменение кровотока внутренних органов, где на уровне печени, кишечника и надпочечников из холестерина образуются гормоны альдостерон, кортизон и гидрокортизон. В мозговом слое надпочечников из аминокислот синтезируются адреналин и норадреналин.

Время срабатывания этого механизма в каждом эксперименте является весьма постоянной величиной, которая колеблется у иссле-

дуемых от 25 до 80сек ($45,7 \pm 3,09$ сек). Существенной разницы между временем стабилизации кровотока на исходном уровне после скачкообразного снижения или повышения давления не наблюдалось. Не удалось также обнаружить латентный период между установлением на одном уровне артериального давления и началом изменения кровотока, которое наблюдалось сразу же после установления давления на новом уровне, если давление изменялось быстро, но при достаточно медленных изменениях давления кровотоки менялись несущественно, даже если давление падало или возрастало до 30 - 40мм рт. ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе закономерностей протекания одностадийных реакций, взаимосвязанных с молекулярно-кинетической экспоненциальной зависимостью скорости реакций от температуры, реализованной в программно-аппаратном комплексе АМП, изучена зависимость возникновения пароксизмальных состояний у больных от метеорологических факторов, возникающих при определенных показателях температур активных точек, определяющих преобразования химических связей элементов углерода, азота, кислорода и водорода, входящих в газовый состав атмосферы. Практически метеопатия – это облигатное проявление любого пароксизмального вегетативного синдрома с кризовым течением, возникающим в результате изменения синтеза глюкозы и инсулина из неуглеводных продуктов. Следует сказать, что и среди практически здоровых людей распространена повышенная метеочувствительность. Возможно, что они составляют группу риска возникновения очерченных вегетативных расстройств. В целом, метеопатия — частное проявление нарушения адаптации, отражающее функционирование неспецифических интегративных систем мозга, определяющих необходимую частоту дыхания и сердечных сокращений.

Еще одним фактором патогенеза вегетативных надсегментарных расстройств, вытекающих из молекулярно-кинетической теории, может служить нарушение нормального межполушарного взаимодействия, находящего отражения в асимметриях температурных показателей изучаемых активных точек, приводящих к изменениям содержания калия и натрия в плазме, эритроцитах и моче.

Как показывает сравнительный анализ клинических, биохимических и инструментальных методов обследования конечной целью вегетативной регуляции гомеостаза является системная организация деятельности внутренних органов и неспецифических регуляторных систем головного мозга, достигаемая оптимизацией транспортно-газообменной функции системы крови и кровообращения, поддержания вполне определенного порционного напряжения кислорода в окружности каждого капилляра (35-40мм рт. ст., что соответствует 65-75% насыщения гемоглобина кислородом при нормальном рН и рСО₂). Результатом этой системной организации хода реакций является регуляция осмотического давления, определяемого разницей концентраций веществ, растворимых в жидкостях, разделённых полупроницаемой мембраной, содержащей липидопротеиновые комплексы.

Нарушения газотранспортной функции эритроцитов зависят от реологических особенностей цельной крови и клеточного состава периферической крови. Любые отклонения скорости доставки кислорода

и образования CO_2 сопровождаются изменениями биофизических - морфометрических характеристик кардио-респираторной системы желудочно-кишечного тракта, печени, почек, а так же изменениями функционального состояния регуляторных неспецифических механизмов нервной системы, что сопровождается изменениями температурных показателей активных точек, временем их стабилизации и изменением активности ТПС.

Исполнительным механизмом в скорости доставки кислорода организму является формирование должной величины ЧСС, ЧД, МОК, УО, ОПСС и АД. Каждая из этих величин обусловлена, с одной стороны, фазовыми переходами вещества из газообразного в жидкое, кристаллическое; с другой стороны, эти фазовые переходы определяются распределением МОК в системе кровообращения внутренних органов, обладающих определенной ферментативной направленностью и активностью. Между величинами МОК, УО и ОПСС существует прямая связь, реализованная в показателях температур активных точек и времени их стабилизации, которые взаимосвязывают величины теплообразования (в калориях на килограмм) и работы (ньютонметр). Изменения этих показателей влечет за собой изменения прежде всего показателей МОК и ЖЕЛ. Возникающее многообразие химических превращений газового состава атмосферы зависит от величин констант скорости в реакциях трех типов: 1) реакции с переносом заряда; 2) реакции с переносом атомов; 3) реакции диссоциативной рекомбинации. Все эти реакции возможны лишь при отводе энергии тепловыделением.

Данное положение подтверждается путем сопоставления исследований количественных показателей кровообращения двумя методами: 1) комплексным доплеровским ультразвуковым исследованием кровообращения печени и селезенки; 2) с помощью программно-аппаратного комплекса неинвазивного метода обследования кровообращения и метаболизма. При этом расчетные величины диаметра портальной вены, диаметра селезеночной вены, полученные с помощью программно-аппаратного комплекса, зависели от размеров соматического и кардиального капилляров, которые изменялись согласно закону Гука и Лапласа под воздействием суммационного температурного показателя, абдоминального температурного показателя и коэффициента растворимости кислорода (при $P < 0,0131$). Изменения отношения диаметра селезеночной вены к диаметру портальной вены сопровождаются изменениями объемной скорости кровотока (мл в мин), а так же индексом застоя в портальной вене. Последний по отношению к коэффициенту растворимости кислорода коррелировал с

показателями активности ТПС, особенно временем начала свертывания крови.

В процессе исследования определялась корреляционная взаимосвязь между концентрацией общего холестерина в сыворотке крови, температурой абдоминальной области ($r = +0,45$ при $p < 0,05$) и УО. При этом изменения холестерина были взаимосвязаны с изменениями фракции сердечного выброса обратной корреляционной связью ($r = -0,74$).

Анализ корреляционных связей показал, что они связаны с временными характеристиками кардиоцикла, которые зависели от температурных показателей и отражали суть ретроактивного влияния активности некоторых органов на деятельность головного мозга, что прежде всего выражалось во времени стабилизации температурного показателя абдоминальной области по отношению ко времени стабилизации температурного показателя области каротид. Сами температурные показатели по отношению ко времени их стабилизации отражают изменение скорости транспорта кислорода, зависящей от коэффициента растворимости кислорода. Изменения температурных показателей вызывают изменения коэффициента растворимости кислорода и клеточного состава периферической крови, а также изменения в ходе окислительно-восстановительных процессов, что сопровождается изменениями активности ТПС. Достаточно четко показано, что физическая диффузия кислорода является основной движущей силой поступления его в артериальную кровь. На этапе перехода кислорода из крови капилляров в клетку и из цитоплазмы в органеллу клетки возникают более сложные закономерности транспорта кислорода, определяющие развитие тех или иных пароксизмальных нарушений гомеостаза ВНС.

При изложении различных клинических синдромов в их взаимосвязи с клеточным составом крови, динамикой температурных показателей активных точек и биохимическими показателями устанавливались корреляционные связи, направленные на описание конкретных патогенетических механизмов с позиций изменения скорости транспорта кислорода, коэффициента растворимости кислорода и возникающих при этом биофизических эрготрофотропных изменениях в миокарде и системе кровообращения внутренних органов. Установлена зависимость хода свободно - радикального окисления и антиоксидантной защиты от хода преобразования энергии связей углерода, азота, кислорода и водорода, устанавливающей взаимосвязь между артериальным давлением и метаболизмом, определяющим предрасположенность организма к резистентности действия инсулина. Резистентность действия инсулина определяет нарушения толерантности к углеводам, повышения концентрации триглицеридов в сочетании со

сниженной концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности и преобразование химической энергии, находящейся в ангидридных связях АТФ, в электрическую энергию внутриклеточно-внечклеточного обмена натрия и калия, реализованной в сократительной способности миокарда и мышц сосудов внутренних органов, определяющих базальное давление сфинктера Одди. Метаболические нарушения у больных находились в тесной взаимосвязи со структурно-функциональными нарушениями миокарда. При этом увеличение содержания общих липидов в сыворотке крови прямо влияло на показатели конечного диастолического объема, конечного систолического объема, ударного объема. Прямая корреляционная связь достоверно возрастала у больных в сочетании холестеринсвязанного субстрата с липопротеидами очень низкой плотности ($r = +0,35; +0,41; +0,36$). Отрицательная связь возникала между концентрацией общих липидов сыворотки крови и фракцией выброса ($r = -0,55; -0,59$). Отмечалась нарастающая взаимосвязь между концентрацией общего холестерина сыворотки крови и ударным объемом ($r = +0,43; +0,48$).

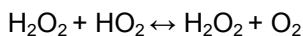
Окислительно-восстановительные биохимические процессы находятся под контролем неспецифических систем ствола головного мозга, диэнцефальной области, полушарий головного мозга, взаимосвязанных с системой дыхания и кровообращения посредством изменения периферического состава крови.

Прежде всего, в возникновении пароксизмальных состояний следует выделить роль лимбико-ретикулярного комплекса, являющегося сердцевинной неспецифических систем мозга. При поражении лимбико-ретикулярного комплекса вегетативные расстройства более яркие, возникают в обрамлении психических, эндокринных, диссомнических, гипертонических нарушений.

Регуляция гипоталамуса связана с кровообращением и особенностями потребления кислорода клеткой в зависимости от активности САС и ГАС. При изменениях активности САС и ГАС возникают нарушения в транспорте кислорода. Повышение активности гипоталамуса приводят к избыточному образованию кортизола. Избыток кортизола приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину. Гиперинсулинемия путем стимуляции САС способствует увеличению реабсорбции натрия в канальцах почек и нарушению ионного транспорта в клетке, что приводит к развитию артериальной гипертензии. При активации окислительного процесса кислород связывается специфическими рецепторами на поверхности клеток, запуская ключевую стадию окисления полисахаридов под воздействием нейромедиатора ацетилхолина, который принимает участие в регуляции температуры и

в изменении коэффициента растворимости кислорода за счет перераспределения водных сред и изменения качества внешнего дыхания.

Изменения температурного режима вызывают изменения диффузии и коэффициента растворимости кислорода, а также pH среды и таким образом, контролируют скорость соответствующих ферментативно-образующихся коферментов, регулирующих деятельность внутренних органов (цитохром P450, являющийся одновременно гемо- и флавопротеидом), которые находятся под контролем САС, ГАС, тромбин-плазминовой системы и иммунологической системы (тимуса, селезенки, лимфатических узлов), объединенных кровообращением и биофизическими параметрами миокарда. Из изложенного можно сделать два общих вывода: 1) любое изменение активности ТПС сопровождается теми или иными (часто субклиническими) нарушениями мозговой вегетативной регуляции; 2) степень выраженности вегетативных нарушений зависит от асимметрии показателей изучаемых точек, функционального состояния систем и структур, включаемых в лимбико-ретикулярный комплекс и ТПС, что сопровождается увеличением синтеза холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности. Эти взаимодействия носят универсальный характер и проявляются как в случаях воздействия стрессового характера, химических и физических воздействий, так и при опухолевых поражениях, травме, латерализованных эпилептических синдромах. При этом важно подчеркнуть, что в возникновении клинических синдромов имеет значение средняя квадратичная скорость доставки кислорода (в норме 467 м/сек), определяющая достаточность или недостаточность энталпии энергии для разрыва связи СО или NO. Изменения средней квадратичной скорости доставки кислорода контролируются ацетилхолином, адреналином, норадреналином и изменениями активности эритроцитов и флавопротеидов внутренних органов, содержащих металлопротеиды (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}). Металлопротеиды определяют ход реакции



Изменение хода реакции вправо изменяет активность ферментов глутатионпироксидазы (ГЛП – в норме $10,46 \pm 0,27$ ммоль/л); глутатионредуктазы (ГЛР – в норме $4,21 \pm 0,14$ ммоль/л) и восстановленного глутатиона в эритроцитах (GSH – $1,94 \pm 0,04$ ммоль/л).

Обнаружено, что эти асимметрии температурных показателей и временных интервалов стабилизации температур справа грубо деформируют организацию ритма сердца (математический анализ медленных волн I и II порядка, а также дыхательных волн). Имеется сумма

и других фактов, указывающих на особую роль правого полушария в вегетативной регуляции деятельности как внутренних органов, так и в функционировании кардио-респираторной системы. Асимметрия температурных показателей слева и возникающие в той или иной мере двигательные расстройства указывают на большую роль левого полушария в организации двигательных функций. Эти факты, в частности, мы пытаемся объяснить более тесной функциональной связью правой гемисферы с гипоталамическими образованиями, регуляторами температурного гомеостаза посредством перераспределения водных сред организма, а левой – с ретикулярной формацией ствола мозга, контролирующей время обмена информацией неспецифических систем головного мозга и внутренних органов и таким образом организующих акт дыхания.

Заболевания внутренних органов являются ведущим поставщиком ярких психовегетативных расстройств, лежащих в основе пароксизмальных состояний. При этом степень выраженности их зависит в большей мере от суммационного показателя температур и времени стабилизации температурного показателя абдоминальной области. По нашим данным эти показатели принимают активное участие в формировании базального давления сфинктера Одди (норма – 39-40 мм рт.ст.). На этой основе мы выделяем три класса заболеваний: 1) заболевания, возникающие под воздействием химических агентов (алкоголь, наркотики), вызывающие органические нарушения (в их основе лежат морфологические или биохимические дефекты в основном желудочно-кишечного тракта, печени и лимбической системы); 2) заболевания, развивающиеся под воздействием социально-бытовых (стрессовых) факторов; 3) заболевания, возникающие под воздействием физических факторов.

В зависимости от температурных показателей активных точек, временных параметров их стабилизации, а так же базального давления сфинктера Одди пароксизмальные состояния мы подразделяем на три типа: психофизиологические, психосоматические и невротические. В соответствующем разделе мы обсуждали близость психофизиологических (возникающих в ответ на острый или хронический стресс) и психосоматических, являющихся как бы продолжением психофизиологических (естественно, далеко не во всех случаях) с формированием органических соматических нарушений. В синдромах невротического круга ключевым является формирование невротического конфликта. Различие значений временных параметров кардиоцикла и времени стабилизации температур, а так же степень выраженности их асимметрий и значение базального давления сфинктера Одди определяет степень сочетания у одного больного невротических и психосоматиче-

ских расстройств, где наиболее ярко проявляются расстройства в системах САС, ГАС и тромбин-плазминовой системе. Изменение активности САС, ГАС и ТПС определяют степень соответствия кровообращения и метаболизма и находят отражение в изменениях метаболизма углеводов, белков, небелковых азотистых компонентов крови, креатина и креатинина, а так же в механизмах регуляции обмена воды, натрия и калия.

Эти показатели связаны с физиологическими взаимоотношениями активирующих стволовых ретикулярных систем с синхронизирующими системами ствола головного мозга и зрительного бугра, гипоталамической области. Все эти факторы находят отражение в целостности эрготрофотропных взаимоотношений, реализованных в ходе биохимических генетически обусловленных реакций преобразования химических связей водорода, азота, кислорода и углерода, определяющих необходимый энергетический уровень обеспечения организма.

Возможно, что эти механизмы преобразования связей и периферическая вегетативная активация взаимосвязаны и через афферентные мозговые системы воздействуют на стволовые синхронизирующие системы и вызывают синхронизирующие сдвиги, которые выражаются в изменениях реологии крови и ритмов глубины и частоты дыхания. Нельзя исключить и тот факт, что в основе «синхронизирующего варианта» лежат определенные биологические предпосылки, в частности компенсированная гипоталамическая недостаточность, которая сопровождается изменениями временных параметров стабилизации температуры абдоминальной области и приводящая к изменениям взаимоотношений взаимодействия внутренних органов и неспецифических систем головного мозга. Так или иначе, в этих случаях имеется нарушение физиологических взаимоотношений восходящих и нисходящих систем ретикулярной формации ствола мозга, определяемого изменениями реологических свойств крови, воздействующих на функционирование неспецифических систем мозга и определяющих скорость образования и выведения CO_2 .

Изменение содержания CO_2 находит отражение в величинах температурных показателей изучаемых областей, а также в концентрационных показателях аспартаттрансаминазы и аламинтрансаминазы. Последние принимают участие в регуляции переноса азотистых и карбоксильных групп в биохимических реакциях, определяющих взаимосвязь продукции липидов и биофизическое состояние кардиореспираторной системы, желудочно-кишечного тракта и ЛРК. Это достигается путем активизации ферментов, связанных с особенностями коферментов, производных витаминов, количественный состав которых меняется в результате теплопродукции и теплоотдачи.

Все реакции, происходящие в кардиореспираторной системе кровообращения, сопровождаются цис-, транс- изомеризацией, термическим разложением и гомолитическим разрывом связей. Эти процессы обуславливаются скоростью доставки кислорода к клетке и зависят от комбинации бинарных характеристик энергообмена, внутримолекулярных процессов флуктуации колебательной энергии ядер клетки и, собственно, химического превращения липопротеидов клетки. При этом стандартная энтальпия реакции есть разность между суммой средних стандартных энтальпий связи продуктов и энтальпии разрыва связи реагентов. Конечными результатами этих реакций являются различные преобразования ферментных групп. Ферменты первой группы подкласса 1 катализируют окисление гидроксигрупп до карбонильных, подкласса 2 – окисление карбонильных групп до карбоксильных, подкласса 3 – окисление группы $\text{CH}-\text{CH}$ до $\text{C}=\text{C}$, подкласса 4 – окисление групп $\text{CH}-\text{NH}_2$, приводящее обычно к образованию карбонильных групп и иона NH_4^+ , подкласса 5 – окисление групп $\text{CH}-\text{NH}$, подкласса 8 – действуют на содержащие серу группы доноров, подкласса 10 – на дифенолы и родственные группы доноров.

С помощью изучения динамики показателей температур активных точек установлена связь с пятью классами ферментов и зависимость количественных показателей ферментов с составляющими частями клетки (цитозоль, митохондрии, лизосомы, микросомальная фракция, плазматическая мембрана и ядро), и определена закономерность функционирования одной из основных морфологических структур клетки – эндоплазматической сети (ЭПС).

В состав мембран ЭПС входит большое количество ферментов. Так, Fahimi, Karnowsky (1966) показали, что в мембранах ЭПС обнаруживается 3-фосфоглицеральдегиддегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, а процессы гликолиза протекают на внутренней поверхности мембран или в просветах канальцев ЭПС. Эти же авторы отмечали, что белые скелетные мышцы, получающие для своей работы энергию гликолиза, имеют развитую ЭПС, в то время как в красных, функция которых зависит от аэробных внутримитохондриальных процессов, ЭПС развита слабо. Sreen с сотрудниками (1965) считают, что все ферменты гликолиза связаны с мембранами. Margreth с сотрудниками (1967) показали, что фосфофруктокиназа располагается в мембранах ЭПС и пространственно отделена от фосфорилазы. По данным Oue и Sutherland (1966), аденилатциклаза (активатор синтеза 3',5'-АМФ) располагается на внутренней поверхности мембраны эритроцитов, тогда как Na, K-АТФ-аза занимает внутреннюю и внешнюю поверхность мембран. Наконец, Drummond и Duncan (1966) обнаружили фосфофорилазу «b» киназы, связанную с мембранами.

Опираясь на вышеперечисленные теоретические разработки, мы на основании исследования динамики температурных показателей активных точек, изменения активности ТПС и установлении их роли в фазовых переходах вещества рассчитали теоретически и подтвердили биохимическим методом количественные показатели общих липидов и фракции липидов.

Известно, что бимолекулярные слои липидов в мембране принимают участие в регуляции ее проницаемости. В присутствии H_2CO_3 и при увеличении концентрации CO_2 жирные кислоты мембран теряют связанный с ними натрий и калий, которые фиксируются на угольной кислоте в обмен на ионы водорода (Sears, Eisenberg, 1961). Следует отметить, что CO_2 может образовываться в цикле Кребса и на пути прямого окисления. При анаэробном гликолизе молекулы CO_2 не образуются.

Роль карбоангидразы заключается в облегчении протекания равновесной реакции: $CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{KA} H_2CO_3$. Если концентрация CO_2

растет, то реакция смещается влево, молекулы жиров дегидратируются, сближаются друг с другом и не пропускают через мембрану растворимые в воде вещества. При этом поляризация мембраны увеличивается, что находит отражение в количественных показателях систем САС, ГАС и тромбин-плазминовой системы.

Активация САС, ГАС и тромбин-плазминовой системы сопровождается изменениями энергии активации молекул натрия и калия, взаимосвязанной со скоростью реакции $\Delta r = E_{ap} - E_{ao}$, где E_{ap} – энергия активации прямой, E_{ao} – энергия обратной реакции.

Na, К-АТФ-аза, которая регулирует трансмембранный обмен ионов, активируется ионами К с наружной стороны мембраны, а ионами Na — с внутренней. Этот фермент нуждается также и в ионах магния, ингибируется кальцием. По нашему мнению, в фазовых переходах вещества и в процессе образования солей с H_2CO_3 , при котором захватываются ионы натрия и калия, и заложен тот механизм, который регулирует активность Na, К-АТФ-азы. В любом случае кажется логичным предположить, что снижение проницаемости мембран, вызванное H_2CO_3 , будет противодействовать переходу Ca из полостей ЭПС в цитоплазму, где это вещество могло бы активировать миозиновую АТФ-азу и стимулировать дальнейший обмен ионами. Известно, что расслабление мышцы будет сопровождаться возвращением Ca^{++} в полости ЭПС и его исчезновением из протоплазмы. Такое возвращение Ca^{++} осуществляется в присутствии АТФ, которая активирует Na, К-АТФ-азу и ионные насосы, обеспечивая тем самым реполяризацию клетки, на-

ступающую после ее деполяризации при возбуждении. Это подтверждается временными параметрами интервала QT по данным ЭКГ, а также количественными показателями плазмина. Управление вышеописанными реакциями осуществляется с помощью изменения концентрации H_2CO_3 на уровне мембран, а концентрация H_2CO_3 в свою очередь зависит от уровня метаболизма клеток и находится под контролем первичных стволовых центров дыхания.

В работе показано, что энергетическое обеспечение любой функции живых систем не зависимо от воздействующих факторов осуществляется за счет высвобождения потенциальной энергии химических соединений, входящих в состав клетки. Мышечное волокно, нейрон головного мозга, как и клетки других органов, обладают специфическими биохимическими особенностями. Вместе с тем в каждой из них проявляются общие закономерности, свойственные любой ткани организма. Одним из проявлений таких общих закономерностей является процесс биологического окисления, взаимосвязанного с образованием тепла и производимой работой. Количественной термодинамической характеристикой химического процесса является величина ΔG^0 . При этом сама величина ΔG^0 еще не характеризует направление процесса, которое определяется знаком величины ΔG , связанной с ΔG^0 соотношением

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \Pi$$

где Π – так называемое произведение реакции, равное произведению отношений концентраций всех продуктов реакции в степенях равным стехиометрическим коэффициентам этих продуктов. Обычно в качестве таковых для растворителя принимают активность равную 1, а для всех остальных компонентов – концентрации 1 М.

Эти переходные физиологические состояния систем взаимосвязаны изменениями работы внутренних органов, а направление теплопередачи и работы изменения внутренней энергии в процессе есть алгебраическая сумма переданной теплоты и совершенной работы. При этом теплота химической реакции не зависит от пути процесса, а определяется только начальным и конечным состоянием системы: теплота суммарного превращения равна сумме промежуточных стадий. Работа системы в этих ситуациях происходит за счет образования газов, изменения объемов и совершается против постоянно действующего внешнего атмосферного давления: $W_p = - P_{\text{ex}} \Delta V = - P_{\text{ex}} \cdot V_{\text{газ}}$.

Последние определяют ΔG^0 в реакциях изомеризации глюкозо-6-фосфата, равную 1,47 кДж/моль. Определяют величину ΔG^0 в реакциях окисления этанола –40 кДж/моль и в реакциях окисления водорода

-79 кДж/моль. Эти реакции происходят с участием НАД и убихинона или кофермента Q. Последний вступая в реакцию с жирными кислотами, образует холестерин общий (ХС $4 \pm 0,41$ ммоль/л); холестерин – ЛПОНП ($0,21 \pm 0,01$ ммоль/л); холестерин – ЛПНП ($2,39 \pm 0,04$ ммоль/л); холестерин – ЛПВП ($1,43 \pm 0,02$ ммоль/л). Холестерин и ЛПВП и ЛПНП, совместно с липопротеидами ЛПОНП определяют показатели обмена углеводов, прежде всего, пировиноградную кислоту ($55,6 \pm 4,5$ ммоль/л). Концентрация пирувата взаимосвязана с концентрацией глюкозы посредством рН среды ($5,32 \pm 0,5$ ммоль/л).

Использование комплекса современных методов компьютерных исследований позволило установить функциональное значение температурных показателей активных точек и периферического клеточного состава крови. К таким клеточным элементам относятся тучные, плазматические, энтерохромаффинные клетки, своеобразные, ранее неизвестные клетки многих желез внутренней секреции, слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта, интерстициальной ткани почек и др. Оказалось, что все эти клетки, вместе с известными ранее, представляют собой важное структурное звено сложной системы антагонистической регуляции функций, работающих на принципах изменения гемодинамики и метаболизма, степень выраженности которых взаимосвязана с базальным давлением сфинктера Одди и активностью систем САС и ГАС. Эти системы активируют β -клетки островков поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, α -клетки тех же островков, вырабатывающие контринсулярный гормон (антагонистическая регуляция уровня сахара в крови), клетки околотовидной железы, усиление функции которых сопровождается повышением содержания кальция в крови, и С-клетки щитовидной железы, снижающие его уровень. При этом «гастриновые» клетки желудка и S-клетки двенадцатиперстной кишки, которые в зависимости от базального давления сфинктера Одди, влияют на выработку соляной кислоты обкладочными клетками желудочных желез, изменяют функцию тромбоцитов и b тучных клеток, вырабатывающих гепарин.

Значение принципа двойного управления (гемодинамикой и метаболизмом) функциями систем САС, ГАС, тромбин-плазминовой системы и базального давления сфинктера Одди состоит том, что, «играя» антагонистическими влияниями, как противовесами, живая система быстро восстанавливает оптимальное состояние своей внутренней среды, изменяя количественный и качественный состав липидов, перераспределяя водные среды организма, изменяя углеводный и азотистый обмен. Утрата способности к такому динамичному балансированию, более или менее длительное и ощутимое преобладание одного из противоположных начал жизненного процесса над другим

имеют следствием «перекос» функции в ту или иную сторону с соответствующими структурно-функциональными проявлениями в виде разнообразных симптомокомплексов и болезней (гипертония – гипотония; ахилия – гиперацидный гастрит; брадикардия – тахикардия; базедовизм – микседема; понижение свертываемости крови – тромбоэмболические ситуации; остеосклероз – остеопороз и т. д.), которые определяются фазовыми переходами вещества. При этом выявляется нарушение нормальных циркадных колебаний многих вегетативных (температура, АД, ЧСС и др.), эндокринных и других гуморальных показателей, лежащих в основе пароксизмальных состояний.

Подъем АД, учащение сердечных сокращений являются обязательным сопровождением максимальных, интенсивных форм физической и умственной деятельности. Снижение АД и урежение сердечных сокращений сопровождают состояния расслабленного бодрствования и медленного сна. Однако все эти сдвиги становятся патологическими, когда возникают вне связи с нормальными поведенческими актами. Симпатоадреналовые кризы, возникающие вне активной деятельности или во сне, парасимпатические сдвиги, возникающие в состоянии физического напряжения, являются реакциями, утратившими полезное, приспособительное значение, и отражают грубые нарушения адекватного вегетативного обеспечения деятельности. Отрыв в этих случаях вегетативных сдвигов от реального поведения характеризует нарушение интегративных механизмов мозга, которые проявляются в зависимости от степени активации систем САС, ГАС, тромбин-плазминовой системы и базального давления сфинктера Одди. Указанные системы, функционируя в реципрокных отношениях, обеспечивают в физиологических условиях адекватное приспособление к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

Изменения дыхания, его частоты, глубины, отношение акта вдоха к акту выдоха и временные параметры кардиоцикла – основные факторы, определяющие нарушения нормального функционирования неспецифических систем мозга и вызывающие нарушения интегративной деятельности (синдром дезинтеграции) за счет избыточной активации САС и ГАС. Нормализация этих параметров приводит к устранению или значительному подавлению описанных патофизиологических расстройств.

Изучение закономерностей важных нейрохимических особенностей в реальном масштабе времени стало возможным с момента начала исследования этих процессов с помощью аппаратно-программного комплекса неинвазивного метода исследования регуляторных механизмов гомеостаза. Установлена роль нарушения лактатно-пируватного обмена и провоцирующая роль лактата у ряда больных в

вызывании вегетативных кризов, нарушение обмена глутамата, недостаточность дофаминовых систем мозга, роль кальциевой скрытой недостаточности, возможная роль нарушения обмена нейропептидов в их связи с динамикой температурных показателей активных точек и состоянием систем САС, ГАС и тромбин-плазминовой системы.

Таким образом, на сравнительном анализе клинических, биохимических и инструментальных методов обследования в зависимости от температурных показателей активных точек вырисовываются закономерности биохимических и биофизических изменений, определяющих степень выраженности вегетативных реакций. Знание энергетических закономерностей, особенно нейробиохимических механизмов развития, – еще один возможный путь комплексной и многогранной терапии.

Сейчас еще рано говорить о том, сыграет ли методология созданного прибора определенную роль в развитии медико-биологических наук. Однако можно с уверенностью сказать, что возможность изучения гомеостатических показателей на основе изучения динамики температур активных точек в непрерывном реальном масштабе времени дает в руки исследователям принципиально новый инструмент для проникновения в механизмы транспорта кислорода и физиологии тканевого и внешнего дыхания в широком понимании этих терминов.

Список литературы

1. Агеев А.К. Возрастные изменения клеточных соотношений в островках поджелудочной железы человека и их значение в развитии сахарного диабета. – В кн.: Иммуитет, воспаление и эндокринная система. – Л.: Медицина, 1984, с. 26-28.
2. Агафонова Н.А. Состояние после холецистэктомии. Патогенез, клиника и лечение., Consilium Medicum.- 2002, с.12-15.
3. Акимов Г.А., Ерохина Л.Г., Стыкан О.А. Неврология синкопальных состояний. – М: Медицина, 1987. – 208 с.
4. Алешин Б.В. Источники и регуляция роста щитовидной железы // Арх. анат. – 1973. - № 10. – С. 5-18.
5. Алешин В.В., Ус Л.А. Парафолликулярные клетки в регенерирующей щитовидной железе // Бюл. exper. биол. – 1983. - № 4. - С. 91-93.
6. Аллилуев Н.Г., Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Боли в области сердца. // М.: Медицина, 1985. – С. 192.
7. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Тер. арх. – 1999. - №10. – С. 18-22.
8. Андреев В.П. Особенности деструктивно-восстановительных процессов в почках белых крыс в условиях сулемового некронофроза. – Бюл. exper. биол., 1985, № 3, с. 370-373.
9. Андреев В.П. Структурные изменения эпителия мочевых канальцев почки белой крысы в ранний период сулемового нефроза. – Бюл. exper. биол., 1984, № 8, с. 242-244.
10. Аникина Н.А. 1956. Электрофизиологическое исследование
11. Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г. Морфология заживления ран. – М.: АМН СССР. Ин-т exper. мед., 1951, 127 с.
12. Анохин П.К. 1969. Вызванный потенциал как фактор нейрофизиологической информации. Всесоюзн. симпозиум механизма хеморецепции. Сообщ. II. Бюлл. exper. биол. мед., 42, 6-«Электрические реакции коры головного мозга на афферентные раздражения», изд. «Наукова думка», Киев: 4-5.
13. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина, 1968. – 547 с.
14. Антипова Т.В., Яковлева А.Ю. Простейшая модель надежности обеспечения специализированных функций печени в период ее регенерации после частичной гепатэктомии. – Цитология, 1981, № 4, с. 473-476.

15. Аруин Л.И., Городинская В.С. О некоторых механизмах регуляции клеточного обновления в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни. – Бюл. exper. биол., 1981, № 2, с. 142-144.
16. Аруин Л.И., Смотровая И.А., Екисенина Н.И., Курочкина О.К. Состояние процессов регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии взрослых (глютеновоп энтеропатии). – Арх. пат., 1983, вып. №8. с. 54-61.
17. Аруин Л.И., Чикунова Б.З. Растровая электронная микроскопия хронических экспериментальных язв желудка. – Бюл. exper. биол., 1980. № 7, с. 114-118.
18. Аруин Л.И., Чикунова Б.З., Трубицына И.Е. Изменения печени при пенетрации в нее язвы желудка (экспериментально-морфологическое исследование). – Бюл. exper. биол., 1980, № 3, с. 370-372.
19. Архипенко В.И., Федченко Н.П. Некоторые особенности структурной организации щитовидной железы. – Арх. анат., 1983, вып. № 12. с. 27-34.
20. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. – М.: Наука, 1983, 54 с.
21. Арчков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975, 327 с.
22. Аруин Л.И. Патоморфология полипов желудка. – Арх. пат., 1981, вып. №3, с. 52-60.
23. Аруин Л.И., Виноградова В.А., Зверков И.В., Никифоров П.А. Эндокринные клетки желудка, содержащие эндорфин, гастрин и соматостатии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. – Арх. пат., 1984. вып. №6, с. 15-20.
24. Архипенко В.И., Федченко Н.П. Некоторые особенности структурной организации щитовидной железы. – Арх. анат., 1983, вып. № 12. с. 27-34.
25. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. – М.: Наука, 1983, 54 с.
26. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975, 327 с. Арчков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975, 327 с.
27. Бабаева А.Г. Проблемы управления пластической активностью органов с помощью лимфоидной регуляции. – В кн.: Клеточные основы регенерации у млекопитающих. М.: Наука, 1984, с. 87-112.
28. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. – М.: Медицина, 1988. 255 с.

29. Бабаева А.Г., Шубникова Е.А. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979, 190 с.
30. Баевский Р.М. Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
31. Беляева И.Д., Ивлева Т.С. Двухядерные клетки печени крыс при оперативной регенерации. Бюл. exper. биол., 1979, № 4, с. 347-349.
32. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. – М.: Медицина, 1976. – 176 с.
33. Бехтерева Н.П., Бондарчук А.В., Смирнов В.М., Трохачев А.И. Физиология и патофизиология глубинных структур мозга человека. – Л.-М.: Медицина, 1967. – 259 с.
34. Бирка Н.В. Механизм восстанавливающего действия плазмина при повреждении почек, вызванных переливанием несовместимой крови. Автореф. дис... канд.мед.наук, 14.00.16, - Львов, 1984.-20 с.
35. Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы. – М.: Медицина, 1976, 140 с. 434
36. Блинова А.М., Н.К.Сараджев, Ф.Д.Шейхон. 1966. Активность нейронов бульбарных прессорных структур при рефлексах с механорецепторов мочевого пузыря и афферентных волокон большеберцового нерва. Бюлл. exper. Биол. Мед., 62, 7:8-12.
37. Блюгер А.Ф. Механизмы гиперферментемии при патологических состояниях. – В кн.: Ферменты в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве. Киев. 1968, с.55.
38. Бовина М.В., Торховская Т.И. К вопросу об эстерификации холестерина в плазме крови человека. – В кн.: Липиды в организме животных и человека. М., 1974, с.28-35.
39. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. – М.: Медицина, 1979, 167 с.
40. Большакова Т.Д. Некоторые показатели обмена катехоламинов при физиологических и патологических состояниях у человека. Автореф. дисс. докт. М., 1973.
41. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984, 366 с.
42. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – М.: Наука, 1981. — 288 с.
43. Братусь В.В., Лутай М.И., Талаева Т.В., Ломаковский А.Н. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триг-

- лицериды, модифицированные липопротеины // Укр. кардиол.журн. – 2000. - № 4. – С. 5-13.
44. Бродский В. Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка. – М.: Наука,1981,259 с.
 45. Бутолин Е.Г. Биохимические константы биологических жидкостей человека (справочное пособие). Ижевск,1995.
 46. Быковская С.И., Груntenко Е.В. Т-лимфоциты в противоопухолевом иммунитете. – Новосибирск: Наука,1982,271 с.
 47. Бышевский А.Ш., Галян С.Л. Биохимические сдвиги в диагностике патологических состояний (с элементами патохимии). – Новосибирск,1993.
 48. Вайль С.С. Функциональная морфология нарушений деятельности сердца – Л.: Медгиз,1960,239 с.
 49. Вальдман А.В. 1961. Строение и функция ретикулярной формации и сопряженных с ней систем. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л.: 11-74.
 50. Василенко В.Х. Проблема общей и частной диагностики заболеваний органов пищеварения: Акт. речь. – М.,1971,32 с.
 51. Введенский Н.Е. Возбуждение, торможение и наркоз. – В кн.: Н.Е. Введенский. Избр. произведения.– М.: Изд-во АН СССР,1951, ч. 2,676 с.
 52. Вейн А.М. Головная боль. – Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова,1996. – Т. 96. – № 3. С. 5-8.
 53. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – М.: Медицина,1971. – 120 с.
 54. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – М.,1974. – 118 с.
 55. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль. – М.,1994. – 284 с.
 56. Вейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. – Кишинев: Штиинца,1988. – 184 с.
 57. Вейн А.М., Соловьева А.Д. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. – М.: Наука,1973. – 268 с.
 58. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетативно-сосудистая дистония. – М.: Медицина,1981. – 306 с.
 59. Виноградова Т.П. Пересадка хряща у человека. – М.: Изд-во АМН СССР,1950,68 с.
 60. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. – М.: Медицина,1974,247 с.
 61. Войткевич А.А. Восстановительные процессы и гормоны. – Л.: Медицина,1965,251 с.

62. Войткевич А.Л., Полуэктов А.И. Регенерация надпочечной железы. – М.: Медицина, 1970, 200 с.
63. Волкова Е.Ф., Шубникова Е.А. К вопросу о связях между подчелюстными и поджелудочной железами. – Журн. эволюц. биохим., 1980, №4 с. 404-407.
64. Вороняк М.И. Роль плазмина в структурно-функциональном состоянии клеток миокарда. Автореф. дис... канд. мед. наук, 03.00.13 и 03.00.11, -Львов, 1988. -16с
65. Втюрин Б.В., Каем Р.И., Червонская Н.В. Изменение мембраны эритроцитов и их конфигурации при ожоговой септикотоксемии. – Бюл. exper. биол., 1982, № 9, с. 117-119.
66. Гаварян К.Г., Кульминская А.С. Изучение механизма инактивации генома эритроцитов птиц. Сообщ. III. Пути терминальной дифференцировки эритроцитов. – Онтогенез, 1975, № 1, с. 31-38.
67. Ганелина И.Е. 1955. Рефлексы с механорецепторов кишечника и мочевого пузыря на сердце при экспериментальной неврогенной гипертензии и атеросклерозе (по данным электрокардиографии). Бюлл. exper. биол. мед., 40,5:35-41.
68. Гибадулин Р.А., Романов Ю.А. Щитовидная железа. – В кн.: Клеточное обновление./Под ред. Л.Д. Лиознера. М.: Медицина, 1966, с. 207-219.
69. Глумова В.А., Петров Н.М., Никандровский М.Л., Девярых Т.В. Суточные ритмы функциональной и митотической активности нормальной и регенерирующей щитовидной железы. – Бюл. exper. биол., 1980, № 4, с. 491-493.
70. Голиков С.Н. Актуальные проблемы современной токсикологии. – Фармакол. и токсикол., 1981, № 6, с. 645-650.
71. Головенка Н.Я., Карасева Т.Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. – Киев: Наукова думка, 1983, 199 с.
72. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карповаг.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. – Томск: Изд. Томск, ун-та, 1983, 158 с.
73. Горизонтов П.Д. Система крови в механизме гомеостаза. – В кн.: Гомеостаз. М.: Медицина, 1976, с. 43-45.
74. Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Детоксикация, как один из механизмов гомеостаза и резистентности. – В кн.: Гомеостаз, 2-е изд. М.: Медицина, 1981, с. 366-398.
75. Гращенков Н.И. Гипоталамус и его роль в физиологии и патологии. – М.: Наука, 1969. – 368 с.
76. Гринштейн А.М., Попова Н.А. Вегетативные синдромы. – М.: Медицина, 1971. – 308 с.

77. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки. – Сов. мед.,1941, №3, с. 3-10.
78. Давыдовский И.В. Общая патология человека. – М.: Медицина,1969,611 с.
79. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. – М.: Медгиз,1962,175 с.
80. Давыдовский И.В. Проблемы современной нозологии. – Вестн. совр. мед.,1927, № 7, с. 423-427.
81. Данилов А.Б., Алимова Е.Я., Голубев В.Л. Периферическая вегетативная недостаточность (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр. — 1988. — Т. 88., № 10.
82. Данилов Р.К. Функциональная морфология миосателлитопитов в онтогенезе высших позвоночных и человека. – Арх. анат.,1982, вып. 1. с. 71-78.
83. Диденко В.А., Симонов Д.В. Особенности гипертонического сердца при артериальной гипертонии, сочетающейся с синдромом инсулинорезистентности // Клин. мед.- 1999.- № 6.- С. 28-32.
84. Дмитриева Е.В. О роли почек и миобластов при репаративной регенерации мышечных волокон скелетного типа. – Арх. анат.,1975, вып. 2 с. 37-43.
85. Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. – М.,1995.
86. Дьяковский И.Е. Сочинения... Вопросы общей патологии. – М.: Медгиз 1954,392 с. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки. – Сов. мед.,1941, №3, с. 3-10.
87. Епифанова О.И. Метаболизм пролиферирующих и покоящихся клеток / Цитология,1979, № 12, с. 1379-1398.
88. Есипова И.К. Нарушения кровообращения. – В кн.: Общая патология человека. М.: Медицина,1982, с. 135-199.
89. Есипова И.К., Биркун А.А. Регенерация легких. – В кн.: Очерки по проблеме регенерации. М., Медицина,1966, с. 75.
90. Ефимов Е.А. О вариабельности полноты регенерации кожи. – В кн.: Клеточные основы регенерации у млекопитающих. М.: Наука,1984. с. 78-86.
91. Ефимов Е.А. Посттравматическая регенерация кожи. – М.: Медицина 1975,168 с.
92. Женевская Р.П. Нервнотрофическая регуляция пластической активности мышечной ткани. – М.: Наука,1974,239 с.
93. Жукова П., Т.А.Леонтович. 1950. Особенности морфологической структуры ретикулярной формации. Матер. 1-й научн.

- конф., посвящ. пробл. физиол.и клиники ретикулярной формации, М.: 148-150.
94. Замятина О.Н. 1958б. Интероцептивные влияния с желудочно-кишечного аппарата на корковые электрические реакции при экстероцептивных раздражениях. Тр.инст.физиол. им. И.П.Павлова АН СССР. Изд. АН СССР,7, М. – Л.: 440-447.
 95. Зарецкий В.В., Выховская А.Г. Клиническая терморегуляция. – М.: Медицина,1976. – 168 с.
 96. Збарский И.Б., Пескин А.В. Супероксиддисмутазная активность и образование мембранами супероксидных радикалов в опухолевых и нормальных тканях. – Вести. АМН СССР,1982, № 9, с. 24-28.
 97. Зотиков Е.А. Антигенные системы человека и гомеостаз. – М.: Наука,1982,236 с.
 98. Зотиков Е.А., Кутыгина Р.М., Сидельникова С.М. Анти Н1А-В27 антитела у больных иерсиниозной артропатией. – В кн.: Европейск. конгр. ревматологов: Тез. докл. М.,1983, № 7, с. 43.
 99. Кауфман О.Я., Шендеров С.М., Поздняков О.М. Ультраструктура стенки бедренной артерии крыс при хронической регионарной артериальной гипотензии. – Бюл. exper. биол.,1981, № 4, с. 502-525
 100. Кесарев В.И. Пространственная организация мозга человека в аспекте соотношений биологического и социального. – В кн.: Методологические аспекты науки о мозге. М.: Медицина,1983, с. 53-65.
 101. Клиорин А.И. Типы конституции и некоторые особенности деятельности мозга. – В кн.: Тез. и реф. докл. 1-й Всесоюзн. конф. «Принципы и механизмы деятельности мозга человека». М.: Наука,1985, с. 17.
 102. Клиорин А.И., Тиунов Л.А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. – Л.: Наука,1974,147 с.
 103. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. – Л.: Медицина,1984. 232 с.
 104. Клишов А.А. Гистогенез, регенерация и опухолевый рост скелетно-мышечной ткани. – Л.: Медицина,1971,175 с.
 105. Клишов А.А., Данилов Р.К. Миосателлитоциты. – Арх. анат.,1981, вып. 1. с. 95-107.
 106. Кондаленко В.Ф., Калинин А.П., Одинакова В.А. Ультраструктура щитовидной железы человека в норме и при патологии. – Арх. пат.,1970. вып. № 4, с. 25-33.
 107. Кончаловский М.П. О периодичности в течении болезней. – Тер. арх. 1935, вып. 1. с. 3-10.

108. Коровин А.М. Пароксизмальные расстройства сознания. – Л.: Медицина,1973. – 176 с.
109. Королев Р.В. Регенерация щитовидной железы у собак после ее резекции. – Бюл. exper., биол.,1976, № 1, с. 64-65.
110. Кривицкая.И., Гельфанд В.В., Попова Э.П. Деструктивные и репаративные процессы при очаговых поражениях головного мозга. – М.: Медицина,1980,214 с.
111. Латаш Л.П. Вегетативная нервная система и сон // Физиология С вегетативной нервной системы: Руководство по физиологии. — Л.: Наука,1981. — С. 618-667.
112. Лебедев К. Общая антропология. – М.,1835,372 с.
113. Лебедев Я.П., Черкезова-Кинова Е.Р. Патофизиология пищеварительной системы при экспериментальном панкреатите. – М.: Медицина,1979,200 с.
114. Лиознер Л.Д. Основные проблемы учения о регенерации. – М.: Наука,1975,103 с.
115. Логинов А. С. Новое в гепатологии. – В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., вып. № 5,1972, с. 268-289.
116. Логинов А.С., Сперанский М.Д., Матюшина Е.Д., Аруин Л.И. Кейлоны печени и цирроз. – В кн.: Кейлоны/Отв. ред. С.Г.Мамонтоов. М.: Наука,1981, с. 116-120.
117. Логинов А.С., Сперанский М.Д., Матюшина Е.Д., Аруин Л.И. Регенерация печени после частичной гепатэктомии под действием сыворотки крови и экстрактов цирротически измененной печени человека. – Бюл. exper. биол.,1980, № 8, с. 242-244.
118. Луйк А.И., Бавер-Ченобульская Б.С, Лукъянчук В.Д. Динамическая структура сывороточного альбумина при взаимодействии его с токсическими агентами. – Вестн. АМН СССР,1983, № 4, с. 62-67.
119. Лукьянов С.М. Основания общей патологии клетки. – Варшава,1890,501 с.
120. Лукьянов С.М. Речи и очерки. – СПб, Риккер,1899,238 с.
121. Лукьянова Л.Д. Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. – М.: Наука,1982,301 с.
122. Лурия Р.А. Теория и практика функциональной патологии в клинике. В кн.: Бергманг. «Функциональная патология. Пер. с нем. – М.-Л.: Биомедгиз,1936, с. III–XXVII.
123. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука,1981,240 с.
124. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Структурные аспекты биохимии монооксигеназ. – Новосибирск: Наука,1978,235 с.

125. Маневич Е.Г. Влияние температуры на РОЭ. – Лаб.практика,1944, № 10,26с.
126. Маркосян А.А. Физиология тромбоцитов. – Л.: Наука,1970.
127. Матусова А.П., Сундуков А.И., Иванов П.А., Шабанов В.А. В кн.: Тепло- и массоперенос. Минск,1972, т.3,350с.
128. Малыхин А.В., Оболенцев Н.И. Нарушение в системе фильтрация- резорбция как один из факторов развития сердечно-сосудистой недостаточности при ЧМТ // Материалы симпозиума "Терминальные состояния и постреанимационная патология организма". - Москва,1992. -С. 150-152.
129. Малыхин Л.В., Оболенцев Н.И. Значение механико-эластических свойств головного мозга в течении ликворно-гипертензионного синдрома в остром периоде ЧМТ // Международный конгресс "Клинические аспекты постгипоксических энцефалопатии". - М.,1992. - С.57-59.
130. Малыхин А.В. Перспективные направления оценки тяжести состояния больных с политравмой // Клінічна, соціально-трудова реабілітація в неврології, психіатрії та наркології. Тези доповідей на Пленумі Правління науково-медичного товариства невропатологів, психіатрів та наркологів. - Чернігів 24-25 червня. 1993.
131. Малыхин А.В. Объем инфузионной терапии у больных в остром периоде алкогольного делирия на основе математического моделирования основных параметров гомеостаза // Научно-практическая конференция "Интенсивная терапия и детоксикация и психиатрии и наркологии". - Киев,1996.
132. Малыхин А.В. Скрининговая оценка системы гомеостаза у больных с острыми алкогольными психозами на основе компьютерного моделирования // 1-й Национальный конгресс невропатологов, психиатров и наркологов Украины. -Харьков,1996.
133. Малыхин А.В., Игнатов М.Ю., Золотухина Л.И., Васильева О.А. Организация ургентной помощи больным наркологического и психиатрического профиля // 1-й Национальный конгресс невропатологов, психиатров и наркологов Украины. - Харьков,1996.
134. Малыхин А.В., Протасевич Н.И., Игнатов М.Ю., Золотухина Л.И., Васильева О. А. Клиническое течение алкогольного делирия в зависимости от степени гемодинамических нарушений и эндогенной интоксикации
135. Малыхин А.В. Роль частот сердечных сокращений и гемоконцентрационных показателей крови в возникновении синдрома

- эндогенной интоксикации у больных с политравмой // Український вісник психоневрології. - 1996. - Вип.3. - С.63.
136. Малыхин А.В. Нарушения водно-электролитного обмена у больных с политравмой в остром периоде // Український вісник психоневрології. 1996. -Вип.3. -С. 172.
137. Малихін А.В, Обсяг інфузійної терапії при гострому періоді алкогольного делірія // Український вісник психоневрології. - 1996. - Вип.3. - С. 170.
138. Малыхин А.В. Клинико - компьютерно - реоэнцефалографическая характеристика л и кворно-гипертензнойного синдрома у больных с изолированной и сочетанной ЧМТ // Український вісник психоневрології. - 1 998. - Т.6, вип.3(18). - С.45-47.
139. Малыхип А.В. Динамика показателей водно-электролитного состава крови больных с вегетативно-сосудистыми пароксизмами в отдаленном периоде ЧМТ // Материалы XI-ой Международной научно-практической конференции "Применение лазеров в медицине и биологии. - 1998. -С.55-56.
140. Малыхин А.В. КВЧ-терапия, механизм действия // Сб. Лазеры и жизнь. Семинар "СВЧ - КВЧ". - 1999.
141. Малыхин А.В. Пароксизмальные состояния и динамика водно-электролитных показателей у больных в промежуточном периоде политравмы // Таврический журнал психиатрии. - 1999. - Т.3, вып.1(8). С. 64-6 7.
142. Малыхин А.В., Ситько СП., Каменская О.В., Грубник Б.П. О некоторых результатах использования в клинике программно-математической скрининговой оценки кровообращения и метаболизма// Материалы IV-ой Международной конференции по квантовой медицине. - Донецк,1999. -С.85-88.
143. Малыхин А.В., Игнатов М.Ю., Деркач В.И. Дифференциально-диагностические возможности новой компьютерной программы в оценке состояния больных в остром периоде политравмы // Материалы V-ой Международной научно-практической конференции. - Николаев. 1999. -С.55-58.
144. Малыхин А.В. Вегетативно-сосудистые пароксизмы и их коррекция е помощью КВЧ-терапии в отдаленном периоде политравмы // Український вісник психоневрології. - 1999. - Т.8, вил.4.
145. Малыхин А.В. Метод скрининговой оценки функционального и физиологического состояния человека в экстремальных ситуациях // Материалы Международной конференции "Доноры для охраны здоровья Украины". - Киев,1999.-С.71.

146. Малыхин А.В., Игнатов М.Ю., Деркач В.Н., Мисный О.Н. Исследование влияний КВЧ-терапии и ксенотрансплантации эмбриональных мозгоспецифических тканей на основные жизненно важные константы при критических состояниях в наркологии // Материалы VI-ой Международной научно-практической конференции. - Харьков, 1999. - С. 5 5-58.
147. Малыхин А.В. Нарушение гомеостаза при критических состояниях и их коррекция с помощью КВЧ-терапии и ксеноимплантации эмбриональных мозгоспецифических тканей // "Медицина сегодня и завтра", Харьковский государственный медицинский университет. - 1999. - № 4. - С.23.
148. Малыхин А.В., Мерцалов В.С., Игнатов М.Ю. Динамика гомеокинеза при критических состояниях и их коррекция с помощью КВЧ-терапии и ксеноимплантации эмбриональных мозгоспецифических тканей // Український медичний альманах. - 2000. - № 2. - С.86-92
149. Малыхин А.В. Иммунологические и биохимические нарушения гомеостаза при критических состояниях и их коррекция с помощью МРТ //Зб.Сучасні інформаційні та енергозберегаючі технології життязабезпечення людини. - Київ, 2000. - № 7. - С.416-418.
150. Малыхин А.В. Гипотетическая модель роли центральных механизмов в регуляции метаболизма и их коррекция методом КВЧ-терапии при развитии полиорганной недостаточности // Материалы XV-ой Международной научно-практической конференции "Применение лазеров в медицине и биологии. - 2000. - С.41-42.
151. Малыхин А.В. Некоторые аспекты нарушения гомеостаза при критических состояниях и их коррекция с помощью КВЧ-терапии и ксеноимплантации эмбриональных мозгоспецифических тканей // "Физика живого". - 2000. - № 1. - С. 109-114.
152. Малыхин А.В. Иницирующие механизмы формирования гемодинамических показателей водно-электролитного баланса у больных в острый и промежуточный периоды политравмы // Український медичний часопис.-2000. -№5(19). -С.95-100.
153. Малыхин А.В. Исследование вегетативной нервной системы с позиций самоорганизации метаболизма и кровообращения // в печати в "Українському віснику психоневрологи". - 2001.
154. Малыхин А.В. и соавторы Методичні рекомендації "Використання багатофункціональної програми "Успіх" для скринінгової оцінки основних параметрів життєдіяльності людини (гемодинамічних, біохімічних та імунологічних)"

155. Малыхин А.В. и соавторы: Патент Украины «Способ оценки расстройств гемодинамики» №22161,1998г.
156. Малыхин А.В. и соавторы: Патент Украины №3028 А61В5/02 Бюллетень №10 от 15.10.2004 «Способ диагностики вегетосудистых пароксизмов».
157. Малыхин А.В. и соавторы: Патент Украины №3546 А61В5/02 Бюллетень №11 от 15.11.2004 «Процесс неинвазивного определения показателей го-меостаза объекта биосреды»
158. Маркелов Г.И. Заболевания вегетативной нервной системы. – Киев Госмедиздат УССР,1948. – 648 с.
159. Мартынов И.В. Некоторые ферментные системы в диагностике коронарной болезни сердца. Автореф. дисс. докт.М.,1973.
160. Мартынов С.М., Монастырский В.А., Дзись И.П. Гисто-Гемокоагуляционная система и роль расстройств ее гомеостаза в патологии. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Материалы Ш Всесоюзной конференции (г. Львов,15-20 декабря 1969г.). -Киев: Здоровье,1969.-С. 136-138.
161. Маянский Д.Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. – Новосибирск: Наука,1981,169 с.
162. Меньшиков В.В.Современные проблемы внедрения автоматических аналитических систем в клиническую лабораторную диагностику. – В кн.: Новое в методах исследования, диагностике, лечении и профилактике важнейших заболеваний. М.,1975, с. 3-14.
163. Метелица Д.И. Моделирование окислительно-восстановительных ферментов. – Минск: Наука и техника,1984,293 с.
164. Мешкова Р.Я., Харлова Г.В. Морфологические изменения лимфоидных органов в период повышенной устойчивости животных с регенерирующей селезенкой к подострой системной реакции «трансплантат против хозяина». – В кн.: Клеточные основы регенерации у млекопитающих. М.: Наука,1984, с. 161-170.
165. Монастырский В.А. Коагуляционная система и роль ее расстройств в патогенезе поражений структуры и функций паренхиматозных органов. Дис... д-ра.мед.наук,14.00.16, -Львов,1972. - 321с.
166. Монастырский В.А. Тромбин-Плазминовая система организма, ее биологическая роль и значение ее расстройств при патологии // Пробл. гематол. и трансфузиологии. -1979. -№7. -С. 19-23.

167. Monastyrsky V.A. Realization of coagulation and regeneration processes is the main biological role of thrombin-plasmin system. Открытие, зарегистрированное Международной Академией информатизации 28.10.1997 р. №00290.
168. Монастырский В.А. Тромбин-Плазминовая система, ее функции и механизмы. Актуальные проблемы медицины, биологии, ветеринарии и сельского хозяйства. -Львов: Вече,1998. -С. 68-74
169. Монастырский В.А. Биологическая коагулология (cito-гистогемокоагулология) // Проблемы экологии и медицины.-2000.-№1.-С. 51-55.
170. Монастырский В.А. Коагулологічні аспекти патогенеза общепатологических процессов // Журнал АМН Украины, -2002, т. 8, № 2. С 238-258.
171. Монастырский В.А. Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенераційної теорії вікового розвитку організму // Проблеми старіння і довголіття.-2004, т.13, №1.-С. 81-99.
172. Монастырский В.А., Дзись И.П. О ролы декомпенсированной гиперкоагуляции в cito-гисто-гемокоагуляционной системе в генезе микротромбоза, дезорганизации межучточной соединительной ткани и дистрофических изменений паренхиматозных клеток. В кн.: Вопросы онкологии, профессиональных и вторых заболеваний. Труды 1 съезда патологоанатомов Украинской ССР. (г.Донецк,26-28 ноября 1970г.), -Киев: Здоровье,1971. -С. 78-82.
173. Монастырский В.А., Бирка И.И., Вороняк М.И. Роль тромбина и плазмينا в патогенезе и саногенезе повреждений миокарда при несовместимой гемотрансфузии. Гематология и переливание крови. -Киев: Здоровье,1988.-№23.-С. 35-39.
174. Монастырский В.А., Алексевич ЯЛ. Способ омоложения организма. Декларационный патент Украины № 55075 А от 17.03.2003.
175. Мосидзе В.М., Акбария К.К. Функциональная симметрия и асимметрия полушарий мозга. — Тбилиси,1973. — 64 с.
176. Мусящикова С.С. 1971. Аfferентное висцеральное представительство в центральной нервной системе. В кн.: Механизмы регуляции физиологических функций. Изд. «Наука», Л.: 258-277.
177. Навашин С.Г. Единицы жизни. – Вологда: Северный печатник,1925,25 с.

178. Нейротрансмиттерные системы // Под ред. Н.Дж.Легга. – М.: Медицина,1982. – 223 с.
179. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. — Л.: Медицина,1983. — 285 с.
180. Островский Ю.М. Метаболическая концепция генеза алкоголизма. – В кн.: Этанол и обмен веществ. Минск: Наука и техника,1982, с. 6-41.
181. Павлов И.П. Полн. собр. соч. – М. – Л.,1951, т. 1, с. 556.
182. Павлов И.П. Полн. собр. соч. – М. – Л.,1951, т. 2, кн. 2, с. 262; 276.
183. Павлов И.П. Полн. собр. соч. – М. – Л.,1952, т. 3, кн. 2, с. 188.
184. Пальцын А.А., Саркисов Д.С, Колокольчиков Е.Г. и др. Электронно-радиоавтографическое изучение инфицированной раны человека. – Арх. пат.,1984, вып. 9, с. 16-24.
185. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск: Наука,1983,231 с.
186. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск: Наука,1983,231 с.
187. Пасхина Т.С. Ферментативный механизм образования и распада хининов плазмы крови (брадикинина и каллидина).- В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов/ Под ред.В.Н.Ореховича. М.,1969, с. 317-359.
188. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Как вылечить хронический гастрит, язвенную болезнь желудка,12-персной кишки и предупредить рак желудка. – Луганск,2005. – С. 137-150.
189. Пенфилд И., Джасперг. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека: Пер. с англ. – М.: ИЛ,1958. – 482 с.
190. Пермяков Н.К., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность. – М.: Медицина,1982,240 с.
191. Поглазов Б.Ф. Регуляторная функция актина клеток.// Известия АН СССР. Серия биология.-1983.-№3.-С. 667-677.
192. Попов М.П., Крылов Ю. Ф., Лакин К.М., Боенко И.Д. – В кн.: Системы свертывания крови и фибринолиз. Саратов,1975,247с
193. Рахимов З.Я., Рахимова Т.Т. – В кн.: Кровообращение в условиях высокогорн. и экспер. гипоксии. Душанбе,1978,199с.
194. Регирер С.А. Лекции по биологической механике. – М.: изд-во МГУ,1981.
195. Саркисов Д.С., Втюрин Б. В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. – М.: Медицина,1969,172 с.

196. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. – М.: Медицина, 1967, 224 с
197. Саркисов Д.С., Гельфанд В.Б., Туманов В.П. Проблемы ранней диагностики болезней человека. – Клиническая медицина, 1983, № 7, с. 6-14.
198. Саркисов Д.С., Костюченко Б.М., Амирасланов Ю.А. и др. Костеобразование в условиях дозированной distraction у больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей, осложненными гнойной инфекцией. – Арх. пат., 1985, вып. № 2, с. 17-24.
199. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Приспособительная перестройка биоритмов. – М.: Медицина, 1975, 182 с
200. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопическая радиоавтография клетки. – М.: Медицина, 1980, 264 с.
201. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. – Москва Медицина, 1977.-351 с.
202. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Музыкант Л.И. и др. Морфология раневого процесса. В кн.: Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1981, с. 55-114.
203. Саркисов С.А. Очерки по структуре и функции мозга. – М.: Медицина 1964, 300 с.
204. Саркисов С.А. Структурные основы деятельности мозга. – М.: Медицина, 1980, 293 с.
205. Саркисов С.А., Боголепов Н.Н. Электронная микроскопия мозга. – М.: Медицина, 1967, 172 с.
206. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. - Москва: Медицина, 1977.-351 с.
207. Семенов В.В., Глумова В.А., Петров Н.М., Кузнецова В.М. Морфофункциональные изменения щитовидной железы крысы при действии хлорида лития. – Бюл. экспер. биол., 1981, № 6, с. 754-757.
208. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – М.: Медицина, 1981, 312 с.
209. Сидорова В.Ф., Степанова Е.Н. Сравнительная характеристика компенсаторной гипертрофии надпочечников у половозрелых и старых крыс. – Бюл. экспер. биол., 1983, № 6, с. 38-40.
210. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. – М.: Наука, 1981. – 195 с.
211. Скланская О.А., Заводнов В.Я., Филимонов Г.П. Малые очаговые поражения желудка. – Арх. пат., 1984, вып. № 2, с. 50-54.

212. Скуба Н.Д., Дурдыев М.Д. Морфологическая оценка аутотрансплантации фрагментов селезенки, Бюл. exper. биол., 1984, № 8, с. 237-240.
213. Смольянкин А.В., Саркисов Д.С., Пальцын А.А. Новые данные к проблеме гистогенеза опухолевой соединительной ткани. – Арх. пат., 1984, вып. № 1, с. 3-13.
214. Соловьева А.Д., Вознесенская Т.Г. Современные представления о гипоталамическом синдроме // Журн. невропатол. и психиатр. – 1988. Т. 88. Вып. 10. С. 12-16.
215. Соловьева А.Д., Колосова О.А., Лосева М.М. и др. Термотопография в норме и синдроме вегетативно-сосудистой дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. – 1985. № 6. С. 905-910.
216. Сперанский А.Д. О патологическом рефлексе. – В кн.: А.Д. Сперанский. Избр. труды. М.: Медгиз, 1955, с. 490-494.
217. Степанов В.М. Эволюция, структура и функция ферментов.// Журнал Всесоюз. хим. общ. им. Д.И.Менделеева.-1971.-№16 (4).-С. 439-445.
218. Струков А.И. В кн.: Будущее медицины. – М., 1978, с. 234-253.
219. Струков А.И. Механизмы иммунного воспаления. – Вестн. АМН СССР, 1979, № 11, с. 76-85.
220. Струков А.И., Макарова О.В. Ревматоидный синовит (некоторые вопросы иммуноморфологии и иммунопатологии) – Арх. пат., 1982, вып. № 6, с. 3-13.
221. Студитский А. Н. Трансплантация мышц у животных. – М.: Медицина, 1977, 248 с.
222. Студитский А. Н. Экспериментальная хирургия мышц. – М.: Изд-во АН СССР, 1959, 338 с.
223. Терсков И.А., Гительзон И.И. – В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1967, вып. 2, 107с.
224. Тиунов Л.А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных. – В кн.: Метаболизм ксенобиотиков в организме животных и человека. – ВИНТИ, 1981, с. 5-64.
225. Тиунов Л.А., Нечипоренко С.П., Меньшикова З.И. Действие бензола на активность микросомальных энзимов печени белых крыс. – Фармакол. и токсикол., 1979, № 1, с. 97-100.
226. Токарь А.В., Сушка Э.А. Возрастные изменения системы гемокоагуляции.// Украинский кардиологический журнал.-1995.-№2.- С. 31-35.
227. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. — М.: Медицина, 1986. — 384 с.

228. Туманов В.П. Патология синапсов центральной нервной системы. – Арх пат., 1984, вып. № 9, с. 32-39.
229. Урываева И. В., Гибадулин Р.А., Кузнецова Л.В., Бродский В.Я. Цитофотометрическое исследование ДНК в регенерирующей щитовидной железе крысы. – Арх. анат., 1968, вып. № 10, с. 55-59
230. Федченко Н.П. Механизм фолликулогенеза в щитовидной железе крыс при длительной гиперкальциемии. – Арх. анат., 1982, вып. № 3, с. 60-66.
231. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. – М.: Медицина, 1973, 224 с.
232. Харлова В.В. Регенерация лимфоидных органов у млекопитающих. – М.: Медицина, 1975, 175 с.
233. Хаспекова Н.В. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дисс.... д.м.н. – М., ИВНД и НФ РАН. 1996. – 217 с.
234. Хеглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1965. – 794 с.
235. Хмельевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- Киев, 1987.
236. Хмельницкий О.К., Петленко В.П. К вопросу о диалектике структурно-функциональных отношений в теории патологии. – Арх. пат., 1972. вып. 4, с. 3-9.
237. Цатуров В.Л., Р.А.Дуринян. 1968. О двойном механизме активации ретикулярных нейронов среднего мозга при электрическом раздражении соматических нервов. Докл. Акад.наук СССР. 178,3: 748-751.
238. Чижевский А.Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов. – Киев: Наукова думка, 1973.
239. Чертков И.Л. Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. – М.: Медицина, 1984, 237.
240. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевание печени и желчных путей: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Медицина, 1999.- С.29-32, 234, 671.
241. Шефер Д.Г. Дизэнцефальные синдромы. – М.: Медгиз, 1962. – 307 с.
242. Шмидт Е.В. Новое в диагностике и лечении сосудистых заболеваний мозга. – Клиническая медицина, 1980, № 8, с. 7–18.
243. Шпакова А.П., Зотиков Е.А., Турбина П.С., Красникова Н.А. Иммунологическая характеристика аутолимфоцитотоксина при

- аутоиммунной гемолитической анемии. – Пробл гематол.,1981, № 10, с. 17-22.
244. Шперлинг И.Д. Функциональная гипертрофия сердца человека в морфологическом освещении. – Ереван: Айастан,1983,124 с.
245. Шперлинг И.Д., Миракян В.О., Петросян Д.Г. К характеристике изолированных кардиомиоцитов левых отделов сердца человека при гипертрофии. – Арх. пат.,1983, вып. № 3, с. 52-55.
246. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф.Фелига, Дж.Д.Бактера, А.Е.Бродуса, Л.А.Фромена: Пер. с англ. – М.: Медицина,1985. – Т. 2. 416 с.
247. Юрков Ю.А. Клиническое значение определения изоферментов лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы. – В кн.: Проблемы медицинской химии / Под ред.В.С.Шапота и Э.Г.Ларского. М.,1973, с.37-65.
248. Яковлев Н.А. Изменения нервной системы при действии на организм металлов-сенсбилизаторов: Автореф. дисс. док. – М.,1987. – 18 с.
249. Abouma, G. M., Alderte, J.A., Starzl T.E., Changes in Serum and pH during Clinical and Experimental Liver Transplantation, Surg.,1971,69, (3),419-426
250. Ades H.W. 1949. Functional relationships between the middle and posterior ectosylvian areas in the cat. Amer. J.Physiol,159,3:561.
251. Ahonen, J., Scheinir, T.M., Mesenteric Vascular Occlusion, in the Dog: Effect of Oxygen Breathing Europ. Surg. Potassium Res.,1970,2, (2),88-94.
252. Aird R.B., B. Garoutte. 1958. Studies on the “cerebral pacemaker”. Neurology,8,8:581-589.
253. Alajouanine Th. Les grandes activites du lobe temporal. — Paris: Massen,1955. — 305 p.
254. Alexander J.W., Good R.A. Fundamentals of clinical immunology. – Philadelphia – London — Toronto: W.S. Sauders Company,1977. – 356 p.
255. Allen E.W., Barker N.W., Hines I. Peripheral vascular disease. — Philadelphia. — London,1947.
256. Amassian V.E., H.Weiner. 1966. Monosynaptic and polysynaptic activation of pyramidal tract neurons by thalamic stimulation. In: The thalamus. N. Y. – London: 255-286.
257. Andersen P., S.A.Andersson, T.Lomo. 1966b. Patterns of spontaneous rhythmic activity within various thalamic nuclei. Nature,211,5051: 888-889

258. Arduini A., M.G.Arduini. 1954. Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanisms. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*,110,1: 76-85.
259. Atlas of Clinical Gastroenterology: 3 rd ed / A. Forbes, J.J.Misiewicz, C.C.Compton et.al.- Edinburgh et.al.: Elsevier Mosby,2005.- 358p.
260. Bailey P., F.Bremer. 1938. A sensory cortical representation of the vague nerve with a note on the effects of blood pressure on cortical electrogram. *J.Neurophysiol.*,1,5: 405-412.
261. Baue, A.E., sayeed, M.M., Alterations in the Functional Capacity of Mithochondria in Haemorrhagic Shock, *Surg.*,1970,68, (1),40-47.
262. Baue, A.E., Worth, M.A., ChaudrY, I.H., Sayeed, M. M., Impairment of Cell Membrane Transport during Shock and after Treatment, *Ann-Surg.*,1973,178, (4),412-422.
263. Bennet R. E., Harrison M. W., Bishop C J. The role of apoptosis in atrophy of the small gut mucosa. — *J. Path.*,1984, vol. 142, p. 259—263.
264. Bertholet J.Y. Proliferative activity and cell migration in the adrenal cortex of fetal and neonatal rats: an autoradiographic study. — *J. Endocr.*1980. vol. 87, N 1, p. 1-9.
265. Bessis, M., La mort de la cellule, *Triangle*,1970,9, (6),191-199.
266. Bjercknes M., Cheng H. The stem-cell zone of the small intestinal epithelium. — *I Amer. J. anat.*,1981, vol. 160, p. 77—91.
267. Bjorntop P., Holm J., Rosmond R., Folcow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? // *Blood pressure/- 2000.- Vol. 9.- P.71-82.*
268. Boatman E. S. Morphometric and morphological study of the lungs of rabbits after unilateral pneumonectomy. — *Thorax*,1977, vol. 32, N 4, p. 406—417.
269. Boatman E.S. Morphometric and morphological study of the lungs of rabbits after unilateral pneumonectomy. — *Thorax*,1977, vol. 32, N 4, p. 406—417.
270. Bockl O., Galvan G., Ortner W. Hypertrophie oder Regeneration der Restleber nach Hemihepatektomie?— *Acta chir. Austr.*,1983, vol. 15, Suppl. 51, I p. 179.
271. Body, D.R., Addis, H.N., Chilimindris, C., Utilization of Osmometry in Critically Ill Surgical Patients, *Arch. Surg.*,1971,102, (4),363-372.
272. Bransom B., Boxer M.E., Clark J.C et al. Epithelial cell proliferation in duodenal ulcer. — *Scand. J. Gastroenterol.*,1984, vll. 19, p. 515-520.
273. Bristol J. B., Williamson R. C N. Large bowel growth. — *Scand. J. Gastroenterol.*,1984, vol. 19, Suppl. 93, p. 25—34. ~"440

274. Bristol J. B., Williamson R. C N. Large bowel growth. — *Scand. J. Gastroenterol.*,1984, vol. 19, Suppl. 93, p. 25—34. ~"440
275. Broser F. Die cerebralen vegetativen anofle. — Berlin: Verlag: Springer,1950. — 350 s.
276. Burnstock G., Costa M. (Бэрнсток Дж., Косга М.) Адренергические нейроны:Пер. с англ. — Минск: Наука и техника,1979,227 с. •Castrup H. J.
277. Burnstock G., Costa M. (Бэрнсток Дж., Косга М.) Адренергические нейроны: Пер. с англ. — Минск: Наука и техника,1979,227 с.
278. Calderio-babudieri, D., Lysozyme Granules and Lysosome Structures in Cell Culture, *Nature*,1966,212, (5067),1274-1275.
279. Castrup H. J. Raynaud phenomenon: I Symp. of Dutch Soc. of angiology. Scheveingen the Netheriandg,1985 / Ed. A. A. Wouda et al. — Bern Huber,1987. — 77 p
280. Chang H.T., C.N.Woolsey, L.M.Jarcho, E.Henneman. 1947. Representation of cutaneous tactile sensibility in the cerebral cortex of the spider monkey. *Fed. Proc.*,6, part 2,1:89.
281. Chang H.T., T.C.Buch. 1947a. Organization of the dorsal columns of the spinal cord and their nuclei in the spider monkey. *J.Anat.*,81, part 2: 140-149.
282. Chang H.T., T.C.Buch. 1947b. Topographical distribution of spinothalamic fibers in the thalamus of the spider monkey. *J.Anat.*,81, part 2: 150-164.
283. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction / *Dig. Liver Dis.* — 2003.-Vol. 35, Suppl. 3. —P.S26 —S29.
284. Cowely D.S. Hyperventilation and panic disorder // *Am. J. Med.* — 1978. — Vol. 83. No 5. — P. 929-937.
285. ¹³C – Breath Tests in Medical Research and Cinical Diagnosis. — Leipzig,2001.
286. DeDUVE, C, Le rule des lysosomes en pathologie cellulaire, *Triangle*,1970,9, (6),200-208.
287. Diener Hans-Christian. Migrane. — 1992. VCH. — 86 S.
288. Dintenfass L. Blood microrheology. Viscosity factors in blood flow, ischemia and thrombosis. — London Butterworth,1971.
289. Dosne A.M., Merville C., Drouet L., - *Microvasc. Res.*,1977,14, N1,45p.
290. Drewes AM., Nielsen K.D., Taagholt S.J., Bjerregard K., Svendsen L., Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process.

291. Endoscopic lithotomy of common bile duct stones with sublingual nitroglycerin and guidewire / N. Uchida, T.Ezaki, S. Hirabayashi et.al. // *Am. J. Gastroenterol.*- 1997.- Vol. 92, №9.-P.1411-1412.
292. Einav S., Berman H. J., et al/ - *Biorheology*,1975,12, N 3-4,207p.
293. Emmers R. 1965. Organization of the first and the second somesthetic regions (SI and SII) in the rat thalamus. *J.Comp. Neurol.*,124,2: 215-227.
294. Gabella G. Hypertrophy of intestinal smooth muscle. – *Cell. Tiss. Res.*,1975, vol. 163. N2, p. 199—214.
295. Gelder MY. Panic attacks: new approaches to an old problem // *Brit. J. Psychiat.* — 1986. — Vol. 149. — P. 346-352.
296. Guminski, K., *Termodinamica proceselor ireversibile*, Editura Academiei Republicii Socialiste Romania, Bucuresti,1964.
297. Hallam R.S. Anxiety. Psychological perspectives in panic and agoraphobia. — London,1985. — 420 p.
298. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et.al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis// *Am. J. Gastroenterol.*- 2003.- Vol. 98, N11.- P.2348-2350.
299. Hashimoto M., Tokunaga A., Nishi K. et al., [³H]-Thymidine autoradiographic and alkaline phosphatase histochemical studies of intestinal metaplasia of the human stomach. – *Histochem. J.*,1983, vol. 15, N 10, p. 953-959.
300. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Membership of the Task Force listed in the Appendix // *Eur. Heart J.* — 1996. March — Vol. 17. — P. 334-381.
301. Heilbrunn L.V. *The dynamics of living protoplasm.*- New-York: Acad. Press.-1956.-279 p.
302. Heilmann K.L. Verschiedene Formen der intestinale Metaplasie und deren Erkennung in mikroskopischen Bild. – *Tips gastroenterol. Prax.*,1981. Bd 8, S. 18—22.
303. Johnson F.H. 1953. Neuro-anatomical tracts considered as correlates of the ascending reticular activating system in the cat. *Anat. Rec.*,2 : 327-327.
304. Johnson, G.Jr., Baggett, C., Red Cell Fluid and Electrolytes during Haemorrhagic Shock in the Monkey, *Ann. Surg.*,1973,775, (5),655-658.
305. Kennedy M., Felson D.T. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. — *Arthritis Rheum.*,39,4. 1996. — April. P. 682-685.

306. Korenchevsky V. Physiological and pathological aging. Basel. S. Karger.-1961.-514p.
307. Kruger L., D.Albe-Fessard. 1960. Distribution of responses to somatic afferent stimuli in the diencephalon of the cat under chloralose anesthesia. *Exp. Neurol.*,2,5 : 442-467.
308. Kappus H., Miliawan H. Alkan formation during liver microsomal lipid peroxidation. – *Biochem. Pharmacol.*,1982, vol 31, N 4, p. 597-600.
309. Kappus H., Sies H. Toxic drug effect associated with oxygen metabolism: redox cycling and lipid peroxidation. – *Experientia*,1981, vol. 37, N 12, p. 1233-1241.
310. Koruk M., Savas M.C., Yilmaz O. et.al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol.*- 2003.- Vol.37, N2.- P.177-182.
311. Lauritzen M. et al. Persisting oligemia of rax cerebral cortex in the wake of spreading depression. — *Ann. Neurology.* — 1988. — 12. P. 469-474.
312. Martin J.B., Reichlin S., Brown G.M. *Clinical neuroendocrinology.* — Philadelphia: F.A. Davis Company,1977. — 408 p.
313. Nauta W.J.H., D.Whitlock. 1954. An anatomical analysis of the nonspecific thalamic projection system. In: *Brain mechanisms and consciousness.* Springfield: 81-116.
314. Netter F.H. *The Netter collection of medical illustrations: Vol. 3. Digestive System,* p.3.- New York: Colorpress,2001.- 200p.
315. Olesen S. Review of current attacks for migraine. — *J. of Neurology.* — 1991. — 238. S. 23,27.
316. Paunescu-Podeanu A. *Bazele clinice pentru practica medicala.* — Bucuresti,1986. — 810 p.
317. Pfaffenrath V., Gerber W.D. *Chronische Koffschmezen.* — Stuttgart, Berlin, Koln. — 1992. — 240 S.
318. Poyrond T., Bedosso P., Opolon P. et.al/ Natural history of liver fibrosis progression in pathient with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CUMVIR and DOSVIRC// *Lancet.*- 1997.- Vol. 349.- P.825-832.
319. Portaro J.K., Zigelboim J., Fahey J.L. Hereditary deficiency of K cells in a normal subject. — *Clin. Immunol. Immunopath.*,1978, vol. 11, N4. p. 458-469.
320. Potten C.S. Stem cells in small intestinal crypts. – In: *Cell proliferation in the gastrointestinal tract.* Ed. D. R. Appleton et al. Kent,1980, p. 141.

321. Pransom B., Boxer M. E., Clark J. C et al. Epithelial cell proliferation in duodenal ulcer. — *Scand. J. Gastroenterol.*,1984, vll. 19, p. 515—520.
322. RIttenhouse, E.A., Mohri, H., Merendino, K.A., Studies of Carbohydrate Metabolism and Serum Electrolytes during Surface-Induced Deep Hypothermia with Prolonged Circulatory Occlusion, *Surg.*,1970,67, (6),996-1005.
323. Rittenhouse, E.A., Mohri, H., Morgan, B.C., Dillard, D.H., MERENDINO, K.A., Electrocardiographic Changes in Infants Undergoing Surface Induced Deep Hypothermia for Open-Heart-Surgery, *Amer. Heart. J.*,1970,79, (2),167-174.
324. Robinson J.W. L., Mirkovitch V., Winistrofer B. Responce of the intestine mucosa to ischemia. — *Gut*,1981, vol. 22, p. 512-527.
325. Sahai A.K. Pioglitazone treatment activates AMT-activated protein kinase in liver and adipose tissue in vivo// *Biochem. Biophys. Res. Commun/- 2004.- Vol. 314.- P.580-585.*
326. Sagimura T., Matsucura N., Sato S. Intestinal metaplasia of the stomach as precancerous stage. — *IARC Sci. Publ.*,1982, vol. 39, p. 515-530.
327. Sakugawa H., Nakayoshi T., Kobashigawa K. et.al. Cinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease// *World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol. 11, N2.- P.255-259.*
328. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux clisease and motility disorders // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2003. — N 17 (2). — P. 163-179.*
329. Segura D.J., Montero C Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. — *Cancer*,1983, vol. 52, p. 498-503.
330. Shaffer E. Acalculous biliary pain: New concepts for an old entity// *Dig. Liver Dis. — 2003.- Vol. 35, Suppi3.- P. S20- S25.*
331. Shear M.K. Pathophysiology of panic: a review of pharmacologic provocative test and naturalistic monitoring data // *J. Clin. Psychiat. — 1986. — Vol. 47. No 6 (suppl.) P. 18-26.*
332. Siegmeth W., Geringer E.M. Fibromyalgia. — *Wien Med. Wochenschr. — 145.- 14.- 1995. — S. 320-325.*
333. Syvanne M., Taskien M.J. Lipids and lipoprotein as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet.- 1997.- Vol. 350 (Suppl 1).- P.20-23.*
334. Szanto, P.B., Shoemaker, W.C, Larsen, K., Dubin, A., Liver in Experimental Haemorrhagic Shock. An Electron Microscopy Study, *Amer. J. Path.*,1966,48, (2),230-236.

335. Tabet J.C., Bay J.W., Magdinec M. Essential hyperhidrosis. Current therapy. Cleve Clin. Q. — Spring. 1986. — Vol. 51. No 1. P. 83-88.
336. Trunkey, D.D., Illner, H., Wagner, I.Y., Shires, T.G., Effect of Haemorrhagic Shock on Intracellular Muscle Action Potentials in the Primate, Surg.,1973,74, (2),241-250.
337. Uchida T., Peters K.L. The nature and origin of proliferated bile ductules in alcoholic liver disease. — Amer. J. clin. Path.,1983, vol. 79, N 3, p. 326-333.
338. Virchow R. Вирхов Р. Патология, основанная на теории ячеек (целлулярная патология) в применении к микроскопической анатомии нормальных и ненормальных тканей: Пер. с нем. — М.,1859,172 с.
339. White, R.R. IV, Mela Leena, C. Bacalgo, L.V. Jr., Olafsson, K., Miller, L.D., Hepatic Ultrastructure in Endotoxemia, Haemorrhage and Hypoxia: Emphasis on Mitochondrial Change, Surg.,1973,73, (4),525-534.
340. Woolsey C.N., E.M.Walzl. 1942. Topical projection of nerve fibers from local regions of the cochlea to the cerebral cerebral cortex of the cat. Bull. Hopkins Hosp.,71,6 : 315-344.
341. Wright N. A. The experimental analysis of changes in proliferative and morphological status in studies of the intestine. — Scand. J. Gastroenterol.,1982, Suppl. 74, S. 3-10.

Методика запатентована:

1. Патент. Малыхин А.В. и соавторы: Патент Украины «Способ оценки расстройств гемодинамики» №22161,1998г.
2. Патент Украины №3028 А61В5/02 Бюллетень №10 от 15.10.2004 «Способ диагностики вегето-сосудистых пароксизмов».
3. Патент Украины №3546 А61В5/02 Бюллетень №11 от 15.11.2004 «Процесс неинвазивного определения показателей гомеостаза объекта биосреды».

Условные обозначения

АДГ	—	антидиуретический гормон
АЛТ	—	аланинтрансаминаза
АОС	—	антиоксидантная система
АСТ	—	аспартаттрансаминаза
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота
БДН	—	бульбарные дыхательные нейроны
ВНС	—	вегетативно - нервная система
ГАС	—	гипофизарно - адренкортикальная система
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	—	дыхательная недостаточность
ДЦ	—	дыхательный центр
КГ	—	клеточные гидролазы
КФ	—	креатинин - фосфотаза
ЛДГ	—	лактатдегидрогиназа
ЛРК	—	лимбико - ретикулярный комплекс
МДА	—	малоновый диальдегид
МОД	—	минутный объем дыхания
МОК	—	минутный объем кровообращения
НАД	—	никотинадениндинуклеотид
ОБС	—	основные биологические среды
ПДН	—	понтинные дыхательные нейроны
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПРФ	—	продукты расщепления фибрина
ПСТ	—	промежуточная соединительная ткань
САС	—	симпато - адреномедулярная система
СВТК	—	средневзвешенная температура кожи
СКЭ	—	структурно - кинетический элемент
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
СРО	—	свободно - радикальное окисление
ТАФ	—	тромбоцитарный активирующий фактор
ТПС	—	тромбин - плазминовая система
ЧД	—	частота дыхания
ЧП	—	частота пульса
ЧСС	—	частота сердечных сокращений