

Г. К. АШИРБЕКОВ

**ВЛИЯНИЕ СВИНЦА И АЛКОГОЛЯ НА
ПРОДУКЦИЮ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ
ЖИДКОСТИ**

Туркестан 2019

УДК 616
ББК 54.1
А 98

Доктор медицинских наук, Аширбеков Гамаль Каримович. Влияние свинца и алкоголя на продукцию цереброспинальной жидкости. Монография. Туркестан, 2019.

Рецензенты:

Козловский Владимир Антонович - доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела медицинских программ РГП «НИЦ «Гарыш-Экология» Аэрокосмического комитета Министерства обороны и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан.

Ишигов Ибрагим Агаевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры «Морфологии и физиологии человека» медицинского факультета Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави.

Аскамбай Кулзина – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии медицинского факультета Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави.

А98. Влияние свинца и алкоголя на продукцию цереброспинальной жидкости. Монография. – Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, 2019. – 176 с.

ISBN 978-601-339-038-3

Утверждено и разрешено к печати решением Научного комитета Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, № 6 от 22.04.2019 года

ISBN 978-601-339-038-3

© Аширбеков Г.К., 2019

Содержание

| | |
|---|-----|
| Обозначения и сокращения | 5 |
| Введение | 6 |
| 1. Особенности регистрации скорости продукции цереброспинальной жидкости | 8 |
| 2. Методика исследования, регистрирующая аппаратура и объём работы | 14 |
| 3. Методы исследования системы внутричерепного кровообращения | 20 |
| 4. Методы регистрации показателей системы суммарного мозгового кровообращения | 22 |
| 5. Физиологические и патофизиологические аспекты ликвородинамики | 32 |
| 6. Характеристики сопряженных изменений объемов артериальной, венозной крови и спинномозговой жидкости в закрытой полости черепа | 43 |
| 7. О связи интенсивности мозгового кровотока с соотношением объемов крови и ликвора в полости черепа | 48 |
| 8. Особенности пульсации в системе внутричерепного кровообращения | 53 |
| 9. О влиянии дыхательного акта на внутричерепную гемодинамику | 61 |
| 10. Некоторые стороны проблемы регуляции мозгового кровообращения как единого функционального целого | 68 |
| 11. Результаты собственных исследований | 78 |
| 12. Зависимость ликвородинамических показателей от массы тела и размеров краниоспинальной системы и их особенности при различных воздействиях | 89 |
| 13. Некоторые гемо- и ликвородинамические показатели при свинцовой интоксикации | 94 |
| 14. Токсическое действие свинца | 97 |
| 15. Токсическое действие алкоголя на органы и системы | 108 |
| 16. Комбинированное действие этанола с солями тяжелых металлов на организм | 122 |
| 17. Особенности изменения гемо- и ликвородинамических показателей при воздействии некоторых фармакологических препаратов у здоровых животных | 125 |
| 18. Влияние свинцовой интоксикации на характер скорости продукции цереброспинальной жидкости и гемодинамику при воздействии некоторыми фармакологическими препаратами | 129 |
| 19. Влияние алкогольной интоксикации на гемодинамику и характер изменения скорости продукции цереброспинальной жидкости при воздействии некоторыми фармакологическими препаратами | 134 |
| 20. Исследование гемо- и ликвородинамики при комбинированном воздействии свинца и алкоголя | 139 |
| 21. Гемо- и ликвородинамика в патогенезе судорожного синдрома при алкогольной интоксикации | 144 |
| 22. Анатомическое строение полости образования ЦСЖ, её давление и способы измерения (рахиметрия) | 146 |

| | |
|------------|-----|
| Заключение | 151 |
| Литература | 159 |

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ - артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АФХ - амплитудно-фазовая характеристика
ВД – венозное давление
ВЧД – внутричерепное давление
ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСС – давление в сагиттальном синусе
МЦР - микроциркуляторное русло
НАД - никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ - никотинамидадениндинуклеотид фосфат
ОАИ - острая алкогольная интоксикация
ОСИ - острая свинцовая интоксикация
ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
ХСИ – хроническая свинцовая интоксикация
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальной жидкости
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
1 мм рт.ст. = 13,6 мм вод.ст. = 0,133 кПа

Посвящается светлой памяти моим учителям, в знак глубокой признательности - академику Национальной академии наук РК, доктору медицинских наук, профессору Бахие Атчабаровичу Атчабарову и доктору медицинских наук, профессору Булату Аменовичу Абеуову с благодарностью от автора

Введение

Развитие промышленности неуклонно ведет к росту использования в производстве свинца, в связи с чем увеличивается число лиц, контактирующих с этим высокотоксичным ксенобиотиком. Улучшение условий труда, соблюдение правил техники безопасности, гигиенические мероприятия значительно снизили случаи отравления тяжелыми металлами. Однако, несмотря на достигнутые успехи, частота отравлений свинцом среди профессиональных заболеваний остается высокой. Актуальность этой проблемы объясняется также постепенным накоплением данного ксенобиотика в окружающей среде вследствие загрязнения почвы, воздуха и водоемов промышленными отходами (ВОЗ, Женева, 1980, 1988; Ландриган Ф., 1991; Грановский Э.И., 1992; Veerula G.R. et al. 1990). Поэтому выяснение патофизиологических механизмов интоксикации тяжелыми металлами, и разработка новых методов диагностики остается важной задачей для практического здравоохранения. Наиболее выраженными клиническими проявлениями свинцовой интоксикации являются изменения со стороны нервной системы. Вместе с тем, несмотря на большое количество публикаций, некоторые аспекты механизма действия свинца изучены недостаточно, в частности токсическое его действие на продукцию цереброспинальной жидкости и гемодинамику головного мозга. В то же время, изменения вышеуказанных показателей, возможно, являются главным патогенетическим фактором тяжелого проявления свинцовой интоксикации – энцефалопатии.

Наряду с производственными интоксикациями у работающих значительное место среди заболеваний центральной нервной системы занимает энцефалопатия алкогольной этиологии. К сожалению, в последние годы предпосылки к возникновению алкогольной энцефалопатии становятся все реальнее - потребление спиртных напитков постоянно возрастает. И здесь вырисовывается еще одно обстоятельство: человек, подвергающийся на производстве или в быту воздействию свинца, может в то же время злоупотреблять алкоголем [1, 2, 3].

При энцефалопатии в процесс вовлекается внутричерепное давление, которое зависит от объема головного мозга и цереброспинальной жидкости. Принято считать, что в физиологических условиях продукция цереброспинальной жидкости находится в равновесии с резорбцией и, в

определенных соотношениях, с артериальным, венозным, ликворным и внутримозговым давлениями. При различных патологических состояниях это соотношение может нарушаться, и тогда изменения продукции цереброспинальной жидкости могут отразиться на величине внутричерепного давления. Изменение скорости продукции цереброспинальной жидкости может происходить также при действии различных лекарственных веществ. В свою очередь, действие лекарственных веществ на организм при свинцовой и алкогольной интоксикации может изменяться и в некоторых случаях становиться парадоксальным.

В связи с этим, проведение комплексных исследований по изучению патогенеза нарушения продукции цереброспинальной жидкости при свинцовой и алкогольной интоксикации имеет важное теоретическое и практическое значение для объяснения патогенеза развития токсической энцефалопатии, обоснования новых подходов в ее диагностике и лечении больных.

В данной работе особое внимание нами уделялась изучение взаимосвязи продукции цереброспинальной жидкости с гемодинамическими процессами при изолированном и комбинированном воздействии свинцовой и алкогольной интоксикации. Где на основе комплексных, многоплановых исследований были обнаружены новые взаимосвязи продукции цереброспинальной жидкости с системными и внутричерепными гемодинамическими процессами. Установлено, что умеренное раздражение симпатической нервной системы способствует снижению продукции цереброспинальной жидкости, в то время как сверхпороговое раздражение с повышением артериального давления до верхних пределов ауторегуляции мозгового кровотока приводит, наоборот, к ускорению образования цереброспинальной жидкости.

Показано, что под действием свинца и алкоголя изменения сосудистого тонуса и скорости продукции цереброспинальной жидкости имеют свои характерные особенности. При свинцовой интоксикации в динамике отравления наблюдается вначале увеличение сосудистого тонуса с последующим снижением ниже исходных величин по мере увеличения интоксикации. При алкогольной интоксикации повышенный сосудистый тонус с увеличением сроков отравления до исходных значений не снижается. Скорость продукции цереброспинальной жидкости с увеличением степени интоксикации при свинцовом отравлении постепенно уменьшается, тогда как при алкогольной интоксикации она сохраняется на более высоких уровнях и положительно реагирует на воздействие фармакологических препаратов.

Выявлено, что при комбинированном поступлении в организм алкоголя и свинца усиливается токсическое действие свинца, что проявляется в снижении сосудистого тонуса и скорости продукции цереброспинальной жидкости.

Установлено, что для возникновения судорожного синдрома при алкогольной интоксикации большое значения имеют превосходящие факторы, способствующие снижению реактивности сосудистого тонуса и нарушению процессов ликвородинамики [4, 5].

На основе проведенных нами исследований обнаружены новые взаимосвязи продукции цереброспинальной жидкости с системными и

внутричерепными гемодинамическими процессами и их изменение при воздействии фармакологическими препаратами, что позволяет объяснить механизмы возникновения некоторых побочных действий, в частности, цефалгического синдрома при введении лекарств. Особенности изменения гемо- и ликвородинамики при свинцовой и алкогольной интоксикации раскрывают механизмы ряда клинических симптомов и синдромов, наблюдающихся при этих состояниях, а также возможные осложнения при использовании некоторых фармпрепаратов. Выяснение роли гемо- и ликвородинамики в патогенезе судорожного синдрома при алкогольной интоксикации позволяет использовать полученные результаты для прогноза и диагностики возможности возникновения судорог у отдельных индивидуумов. Полученные данные могут послужить основанием для объективного суждения о состоянии ликворной системы у больных с артериальной гипо- и гипертензией, а также дадут возможность практически врачам объяснить механизмы ряда клинических симптомов и синдромов, наблюдающихся при свинцовой и алкогольной интоксикации, и особенно при состояниях, сопровождающихся энцефалопатией. Полученные результаты дают возможность осуществлять коррекцию нарушения продукции цереброспинальной жидкости и изменения гемодинамических показателей в тех случаях, когда это необходимо [6].

Полученные результаты могут быть использованы в антиалкогольной пропаганде, особенно при угрозе свинцовой интоксикации.

1. Особенности регистрации скорости продукции цереброспинальной жидкости

Среди проблем патологий со стороны нервной системы, имеющих значение в неврологии, нейрохирургии, психиатрии, а в последнее время - в наркологии и при инфекционных болезнях, все большее значение приобретает проблема внутричерепной гипо- и гипертензии.

Известно, что основным фактором в механизме образования внутричерепной гипо- и гипертензии является ликвородинамика (Lindwall M., Owman Ch. 1980, 1983).

Компоненты содержимого краниоспинальной полости - артериальные, венозные сосуды, мозговая ткань, ЦСЖ - в физиологическом состоянии имеют свои уровни. Например, давление ликвора в большой цистерне головного мозга в 10–12 раз меньше, чем давление в сонной артерии. Соотношение между мозговым, ликворным и интерстициальным давлением составляет 1,5 : 1,0 : 0,5.

При определенных формах патологии ЦНС давление и объемы компонентов содержимого полости черепа отклоняются от нормы. Объемное изменение мозга или ЦСЖ обязательно приведет к изменению давлений компонентов содержимого краниоспинальной полости (Атчабаров Б.А. 1996).

В свою очередь изменение объема ЦСЖ зависит от объемной скорости продукции и резорбции ЦСЖ, точнее - от баланса его продукции и резорбции. Одной из причин развития внутричерепной гипертензии считается увеличение

объема цереброспинальной жидкости с развитием гидроцефалии, которая проявляется тремя основными формами – гиперсекреторной, резорбтивной и окклюзионной [7, 8, 9].

Изменение объема цереброспинальной жидкости вызывает раздражение специфических барорецепторов в твердой мозговой оболочке, после чего наблюдаются изменения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, которые впоследствии приводят к изменению реакции артериального, венозного и ликворного давлений. Все эти факты подтверждают мысль, что продукция ЦСЖ тесно связана с изменениями давлений содержимого полости черепа, тем более при различных формах патологии ЦНС.

Впервые более 100 лет назад был применен один из методов пункции субарахноидального пространства в области поясницы (Quinse, 1891). После этого открытия стали широко исследоваться различные и другие ликвородинамические показатели: внутричерепное и внутрипозвоночное давление, циркуляция и продукция, резорбция, а также биохимические и цитологические показатели цереброспинальной жидкости [10, 11, 12].

Применялось множество различных способов и методов пункции. Например, были предложены так называемые косвенные методы определения давления цереброспинальной жидкости: по артериальному, венозному и внутриглазному давлению (Бердичевский М.Я. и др. 1967). При некоторых способах ВЧД измерялось через твердую мозговую оболочку, как например после наложения на трепанационное отверстие в черепе измерительного прибора (Сировский Э.Б. и др. 1981; Coroneos N. I. et al. 1973; Фридман А.П. 1971; Иргер И.П. 1982). Другими исследователями (Arseni S. et al. 1980; Dearden N. M. et al. 1984) были сделаны попытки использования методов длительного определения давления в самой краниоспинальной полости.

В связи с неуклонным ростом достижений медицинской науки и техники и повышением исследовательских знаний со стороны внутричерепной патологии, на 3-м Всесоюзном рабочем совещании «Мозговое кровообращение» (1985), были рекомендованы новые требования и подходы к измерительным приборам. В частности, предложено, наряду с методом Атчабарова и Сыдыкова, (1974), использовать при длительном наблюдении электроманометры с диапазоном измерений от –30 до +300 мм рт.ст. (Москаленко Ю.Г. и др. 1975).

ВЧД в норме поддерживается постоянно на определенном уровне благодаря взаимоотношениям между продукцией и резорбцией ЦСЖ. Отсюда имеются различные предположения: одни авторы считают, что скорость продукции ЦСЖ оценивается по скорости истечения из пункционной иглы продуцируемой жидкости, при постоянном люмбальном и желудочковом дренаже. Другие, образование ЦСЖ определяют по скорости восстановления нормального давления после извлечения максимального или определенного количества. Но во всех случаях исследователи пришли к одному значению скорости продукции ЦСЖ у собак, которая колеблется от 0,001 до 0,7 мл в 1 минуту. Такой большой диапазон у одного вида животного, по-видимому, объясняется несколькими моментами: или несовершенством этих методов,

приводящих, при извлечении ЦСЖ к изменению ВЧД, или тем, что не учитывалась естественная резорбция и гемодинамические сдвиги.

Определение скорости продукции ЦСЖ в вентрикуло-цистернальной полости (Pappenheimer I. P. et al. 1962) оценивается по состоянию разведения одного из инертных веществ, например, инулина, добавленного к перфузионному раствору (или искусственной ЦСЖ). Данный метод проводится счетом насыщения по оставшемуся инертному веществу. В стационарных условиях при применении этого метода вместо инулина, ранее использовался или радиоактивный альбумин, или другие радиоактивные изотопы [13, 14].

Но более приближенным к нашим условиям работы и требованиям является метод определения скорости образования ЦСЖ, предложенный Portnoy et Groissant. Данный метод заключается в снижении ликворного давления в большой цистерне головного мозга собак на 10–15 мм вод.ст. по сравнению с давлением в сагиттальном синусе, при котором естественная физиологическая резорбция прекращается, а постоянно продуцируемая жидкость выходит через пункционную иглу, находящуюся в передних рогах или в самих желудочках мозга.

На основании данной методики, был предложен новый способ определения скорости продукции ЦСЖ методом «обратного градиента давления» (ОГД - метод) сотрудниками НИИ Краевой патологии Каз. ССР во главе с Б.А. Атчабаровым, в основе которого лежит идея создания в большой цистерне мозга давления выше, чем давление в желудочках мозга.

При этом методе проводят пункцию большой цистерны мозга параллельно с одним из передних рогов бокового желудочка по стереотаксическим координатам [15, 16]. Вводя физиологический раствор, приближенный по составу к ЦСЖ в большую цистерну, создают тем самым постоянный уровень ликворного давления в субарахноидальной полости выше, чем в желудочках мозга (от 200 до 400 мм вод.ст.). Из иглы, пунктируемой в передний рог бокового желудочка головного мозга, свободно выделяется ЦСЖ, и ее количество, вытекающее за единицу времени, относят к объёмной скорости продукции ЦСЖ. При этом точность данного метода гарантируется при наличии явного увеличения давления в субарахноидальной полости по сравнению с давлением в желудочках мозга, а также при создании постоянного давления в субарахноидальной полости и достаточном диаметре просвета пункционной иглы, резиновых и стеклянных трубочек с вытекающий по ним ЦСЖ из желудочков мозга.

Позднее при усовершенствовании данной методики, был создан капельный метод регистрации объёмной скорости резорбции цереброспинальной жидкости в автоматическом режиме при дозированном повышении давления в субарахноидальной полости (Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С. 1980).

Результаты определения продукции, полученные данным способом и методом перфузии у людей, в основном были схожи и составляли 0,2–0,7 мл в 1 минуту.

Для измерения резорбции ЦСЖ в настоящее время используются в основном три метода:

1 Перемежающаяся болюсная инфузия (Marmarou et al., 1975);

2 Инфузия с постоянной скоростью (Katzman, Hussey, 1970; Martins, 1973 и другие);

3 Инфузия с постоянным давлением (Гаспарян С.С. и соавт., 1983; Ekstedt, 1977; Portnoy, Croissant, 1978; Blomgust et al., 1986 и другие).

Разрабатываются также методы определения оттока ликвора, основанные на регистрации выведения контрастного вещества или радиофармпрепарата из субарахноидального пространства. Все больше распространение получает метод компьютерная томография (КТ). Являясь весьма информативным методом анализа желудочковой системы, КТ все же не дает ответа на причины возникновения гидроцефалии и требует дополнительных исследований [17, 18].

Для изучения резорбции ликвора, сотрудниками Краевой патологии был использован метод основанный на инфузии с постоянным давлением, для улавливания тонкой зависимости резорбции ЦСЖ от изменения давления артериальной и венозной крови, а также от дыхания животного в эксперименте (рисунок 1).

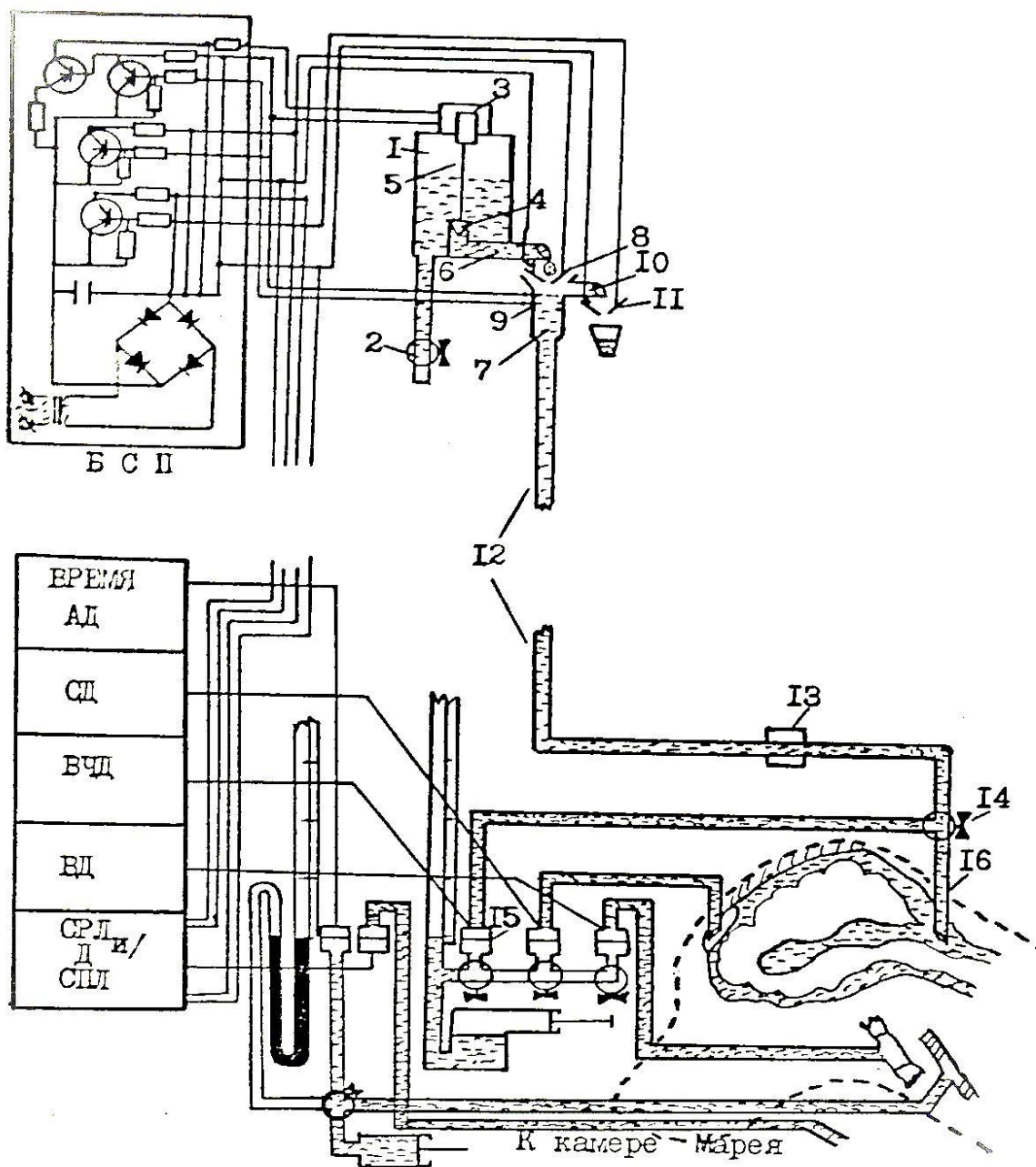


Рисунок 1 – Схема резорбции цереброспинальной жидкости у собак

Где основным узлом устройства является перемещающийся по штативу распределитель капель (1-12), состоящий из резервуара 1, куда через кран 2 заливается запасной искусственный ликвор. На крышке резервуара 1 встроены соленоид 3, сердечник которого металлическим стержнем соединен с клапаном 4. С помощью сжатой пружины 5 и собственной массы сердечника клапан 4 закрывает отверстие трубки 6. Непосредственно под наружным отверстием трубки 6 располагается камера 7. В зазор между наружным отверстием трубки 6 и камеры 7 установлены контакты 8, замыкание которых происходит падающей каплей. В стенку камеры 7 на высоте 3 мм друг от друга вмонтированы электроды 9. Выше электродов 9 на стенке камеры располагается трубка 10, под наружным отверстием последней установлены контакты 11. Резервуар 1 с

камерой 7 жестко соединены между собой и имеют возможность свободно перемещаться и при необходимости фиксироваться на любом уровне вертикально установленного штатива (диапазон перемещения – 0-1500 мм вод.ст.). перемещения осуществляются за счет эластичной трубки 12, которая соединена с микротермостатом 13, в свою очередь микротермостат соединен с трехходовым краном 14, имеющим соединение с помощью двух других ходов с датчиком давления 15 и пункционной иглой 16.

Для проведения опытов через кран 2 искусственным ликвором заполняется резервуар 1. Затем через трехходовый кран 14 ликворо-замещающий раствор нагнетается в термостат 13, эластичную трубку 12 и камеру 7 до погружения электродов.

После измерения исходного ликворного давления его уровень с помощью подвижного узла устанавливается на штативе и вся система присоединяется к пункционной игле.

Для определения скорости продукции уровень ликворного давления путем перемещения подвижного узла устанавливается на 10-25 мм вод.ст. ниже давления в сагиттальном синусе. При этом резорбция прекращается, а вновь образующийся ликвор выходит через пункционную иглу и увеличивает уровень жидкости в камере давления (7), в результате которого избыток жидкости в виде капель постоянно вытекает через трубку 10 (1 капля = 0,06 мл). При падении капля замыкает контакты 11. Этот сигнал через блок стабилизированного питания поступает на отметчик капель (продукции), установленный на самописце.

После подсчета скорости образования ЦСЖ уровень давления в субарахноидальной полости с помощью подвижного узла перемещается на необходимую величину вверх. При этом в следствии повышения давления в субарахноидальной полости наблюдается расход жидкости из системы устройства. Уровень раствора в камере 7 для создания гидростатического столба постепенно снижается. Вследствие чего разрывается цепь между электродами 9, что приводит к включению соленоида 3 и открытию тефлонового клапана 4. В результате жидкость из трубки 6 в виде капель поступает в камеру 7, восполняет потерю жидкости и восстанавливает цепь между электродами 9. При падении капля замыкает контакты 8 второго отметчика капель, также установленного на самописце. Измерения на каждом уровне заданного давления проводилось в течение 3-4 минут.

Все данные по расходу ликворо-замещающего раствора были записаны в виде меток на ленте самописца. Из расхода искусственного ликвора производился расчет объема жидкости (ΔV), необходимой для подъема давления в субарахноидальной полости до определенного уровня (ΔP) и объемной скорости резорбции искусственного ликвора ($СРЛ_n$). Последняя определялась как средняя арифметическая суммы скорости инфузии искусственного ликвора при постоянном давлении за вторую ($СИЖ_2$) и третью минуты ($СИЖ_3$), или

$$СРЛ_{и} = \frac{СИЖ2 + СИЖ3}{2};$$

За истинную скорость резорбции ликвора при повышенном давлении (СРЛ) принималась сумма объемной скорости всасывающегося искусственного ликвора (СРЛ_и) и скорости продукции (СПЛ): СРЛ = СРЛ_и + СПЛ. Дополнительный объем жидкости (ΔV), необходимый для подъема ВЧД до заданного уровня (ΔP), определялся путем вычитания из количества расхода ликворозамещающего раствора за первую минуту (СИЖ₁) объемной скорости всасывающегося ликвора: ΔV = СИЖ₁ - СРЛ_и.

Сопротивление резорбции (СР) и параметр, характеризующий состояние ликворовыводящих путей, определяли, используя следующие две формулы:

$$СР_1 = \frac{ВЧД}{СРЛ} \quad \text{и} \quad СР_2 = \frac{ВЧД - СД}{СРЛ} = \frac{ФД}{СРЛ};$$

где ВЧД – абсолютное заданное внутричерепное давление;
СД – давление венозной крови в синусе; ФД – фильтрующее давление.

2. Методика исследования, регистрирующая аппаратура и объём работы

Исследование проводилось на 81 половозрелых беспородных собаках обоего пола, с массой тела от 9 до 15 кг, в острых и хронических опытах.

Предварительно животных содержали в виварии, и перед началом опыта выдерживали в карантине 12–14 дней. Содержали в обычных условиях вивария при t° 18-25°C, собаки получали стандартный корм, в опыт брались натошах.

При проведении хронического эксперимента взвешивание собак производили 1 раз в неделю.

У собак под гексеналовым наркозом (30–40 мг/кг) производился срединный разрез кожи и мышечно-сухожильного шлема головы от венечного шва до затылочного бугра. Отсепаровывались мышцы свода черепа, распатером отслаивалась надкостница, после чего делались фрезевые отверстия в черепе соответственно проекциям сагиттального синуса и одного из боковых желудочков мозга. После остановки кровотечения, все исследуемые биологические объекты головы пунктировались и с помощью гибких передатчиков подключались к датчикам давления и устройству для регистрации объемной продукции ЦСЖ.

Приведенные животных в состояние клинической смерти и все травмирующие манипуляции проводились под гексеналовым наркозом, так как при этом угнеталась болевая чувствительность и происходила миорелаксация. После эксперимента, подопытные животные, одновременно с контрольными умерщвлялись путем введения высокой дозы наркоза, согласно требованиям приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. с дополнениями 1986 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работ с использованием экспериментальных животных».

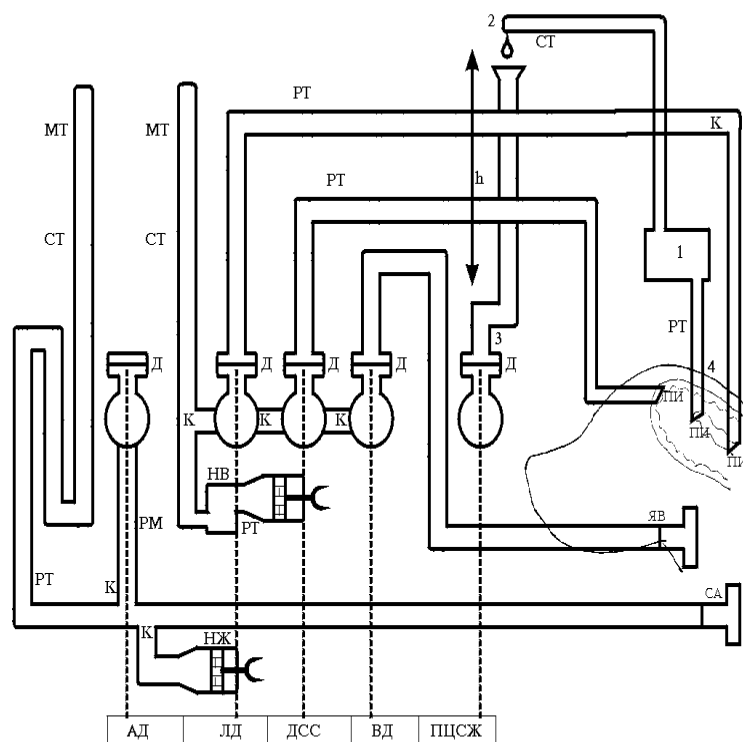
Первый канал регистрировал давление крови в сонной артерии;
Второй канал – ликворное давление в большой цистерне головного мозга;
Третий - венозное давление в сагиттальном синусе;
Четвертый - в яремной вене;
Пятый канал регистрировал объемную скорость продукции ЦСЖ (рисунок 2).

При оценке скорости продукции ЦСЖ был использован метод, предложенный Portnoy et Groissant (1978). Предпочтение этому методу было отдано не только в связи с его простотой, но и в связи с тем, что во время эксперимента контролировались системное артериальное и венозное давление, давление в сагиттальном синусе и ликворное давление в большой цистерне мозга собак [19].

Однако при оттоке ЦСЖ из желудочковой системы в субарахноидальную полость через естественные отверстия давление в желудочках и в большой цистерне головного мозга становилось равным или незначительно выше, чем в субарахноидальной полости. При этом отток ЦСЖ из желудочков в большую цистерну прекращался, т.к. отверстие Мажанди и Люшка, имея клапанные приспособления, препятствовали циркуляции ЦСЖ только в одном направлении - из краниоспинальной части в каудальную.

Как известно по данным многих авторов, образование ЦСЖ происходит в хориоидальных сплетениях желудочков головного мозга. Поэтому в результатах работы мы в основном акцентировали внимание на желудочковую систему, при этом ликворное давление в большой цистерне не включали в результаты работы, но данные эксперимента имеются в первичных материалах.

Для определения скорости продукции ЦСЖ уровень ликворного давления путем перемещения подвижного узла устанавливали на 10–15 мм вод.ст. ниже, чем давление в сагиттальном синусе (рисунок 1). При этом резорбция прекращалась, а вновь образующаяся ЦСЖ выходила через пункционную иглу (рисунок 3) и увеличивала уровень жидкости в камере давления 1, в результате чего избыток жидкости в виде капель постоянно вытекал через трубку 2. При падении капля замыкала контакты 3 на конденсаторном датчике. Этот сигнал через блок стабилизированного питания поступал на отметчик - капель (1 капля = 0,06 мл), установленный на полифизиографе.



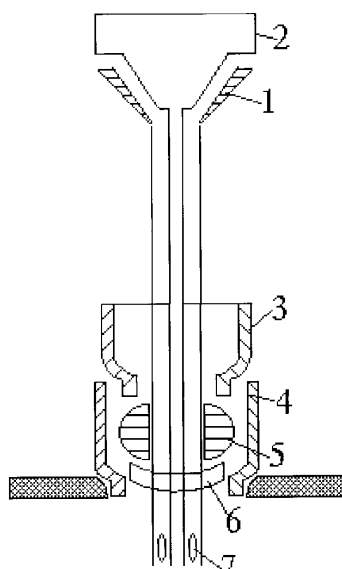
1 - камера давления; 2 - счетчик ПЦСЖ; 3 - замыкатель контакта от падения капель ЦСЖ; 4 - устройство дренирования в боковые желудочки мозга; РМ-ртутный манометр; МТ-манометрическая трубка; Д-конденсаторные датчики; К-трехходовые краны; РТ-резиновые трубки; НЖ-нагнетатель жидкости; НВ-нагнетатель воздуха; ПИ-пункционные иглы; СТ-стеклянные трубки; h-высота ЛД.

Рисунок 2 - Схема методики полиграфической регистрации продукции цереброспинальной жидкости, системного артериального и венозного давления, давления ликвора

После подсчета скорости образования ЦСЖ определялись уровни давления в краниоспинальной полости, в частности, ликворное давление в большой цистерне мозга, после субокципитальной пункции. Исследуемые показатели давления с субарахноидальной полости подвели к регистрационному каналу полифизиографа. Измерение каждого показателя проводилось в течение 3–5 минут.

Наблюдение за давлением в сагиттальном синусе осуществлялось непосредственно после его пункции через фрезевое отверстие с использованием специального устройства (рационализаторское предложение № 232 Абеуов Б.А. от 20.02.1985), - жесткой установки в виде винта, который вкручивали в черепную коробку.

Системное артериальное и венозное давление измерялось путем канюлирования Т-образным канюлями сонной артерии и яремной вены. В последнюю, для предотвращения свертываемости крови вводили гепарин (10 мг/кг массы тела).



1 - пункционная игла; 2 - металлический мандрен; 3 - контрагайка; 4 - гайка-болт; 5 - полусферные кулачки; 6 - резиновая прокладка; 7 - боковые отверстия в пункционной игле.

Рисунок 3 - Схема устройства дренирования боковых желудочков мозга собаки пористой иглой

Исследуемые давления регистрировались конденсаторными датчиками (С.Л. Турапин и Т.А. Махамбетов, 1980), предел чувствительности которых составлял от 1 до 4000 мм вод.ст. При давлении 1000 мм вод.ст. объёмное увеличение камеры датчика составляет всего 0,001 мл за счет прогибания мембраны на 25 мкм, что практически сохраняло её физическое состояние [20] и регистрируемое давление соответствовало истинному. Такая чувствительность позволяла производить четкую запись пульсовых колебаний в сосудах и полостях организма. Малая масса и небольшие размеры датчика позволяли максимально приблизить его к месту пункции, вплоть до непосредственного соединения с пункционной иглой.

Регистрируемые параметры после усиления передавались и записывались на многоканальном полифизиографе Н3020-5.

Интоксикация свинцом животных вызывалась пероральным введением 5% раствора уксуснокислого свинца в дозе 50 мг/кг живой массы в течение 10 и 40 дней. О степени интоксикации судили по общему состоянию и поведению животных, а также по характеру гемо- и ликвородинамических показателей.

Алкогольная интоксикация вызывалась также пероральным введением 30% раствором спирта в дозе 3 мл/кг (Сейтмухамбетова Н.Ш., Рыс-Улы М.Р., 1986) массы живого тела, в течение того же срока, при котором проводилось и отравление свинцом [160].

При комбинированном отравлении были введены растворы свинца и алкоголя в тех же дозах и тем же путем.

Регистрация скорости продукции ЦСЖ, при алкогольной и свинцовой интоксикации при изолированном и комбинированном воздействии и во время введения некоторых биологически активных веществ, а также изменения

системного артериального и венозного давления, давления в полостях краниоспинальной системы производились на аппарате АС-2П с подведением к конденсаторным датчикам с последующим выходом с регистрацией на полифизиографе.

Норадреналина гидротартрат вводился в дозе 0,2%, со скоростью 0,1 и 0,2 мкг/кг/мин, раствор атропина сульфата 0,1%-10, нитроглицерина 1%-0,5 и пропранолол гидрохлорид (обзидан) 0,1%-10 с той же скоростью введения.

Норадреналин как биологически активное вещество оказывает прямое стимулирующее влияние на α -адренорецепторы. В небольшой степени он влияет на β -адренорецепторы (на β_1 - значительно больше, чем на β_2 -адренорецепторы).

Основным эффектом норадреналина является значительное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение АД, связанное с его влиянием на α -адренорецепторы сосудов и повышением периферического сопротивления сосудов. Действие норадреналина на ЦНС однонаправлено: обладает прессорным действием. Вводимый норадреналин быстро инактивируется за счет механизмов – нейронального захвата и ферментативных превращений.

Атропин является алкалоидом и представляет собой третичные амины и четвертичные аммониевые соли, м-холиноблокатор с высоким избирательным действием, выраженным спазмолитическим свойством. Блокируя м-холинорецепторы, он устраняет стимулирующее влияние холинергических (парасимпатических) нервов на многие гладкомышечные органы. Помимо этого, атропин устраняет стимулирующее действие на органы холиномиметических веществ, обладает некоторой анестезирующей активностью.

Атропин препятствует появлению эффектов эндогенного ацетилхолина и антихолинэстеразных средств, связанных с возбуждением м-холинорецепторов ЦНС. В связи с центральными холиноблокирующими свойствами атропин оказывает благоприятное влияние при некоторых двигательных расстройствах (при паркинсонизме), угнетая центры экстрапирамидной системы. В относительно больших дозах атропин оказывает возбуждающее влияние на кору головного мозга, вызывая двигательное и речевое возбуждение. Ему свойственно также стимулирующее влияние на центр дыхания продолговатого мозга, а также на центр блуждающего нерва.

Нитроглицерин относится к группе нитратов (эфир азотной кислоты и глицерина). Механизм действия в настоящее время еще полностью не выяснен, однако нитроглицерин снижает АД и венозное давление (ВД), уменьшая работу сердца, тем самым, адекватно распределяя кровообращение, устраняет состояние гипоксии, также блокирует центральные звенья рефлексов, вызывающих сужение коронарных сосудов, улучшая коллатеральное кровообращение, что эффективно используется при повышении ВЧД.

Пропранолол гидрохлорид относится к β -адреноблокаторам, кроме того, обладает стабилизирующим действием на мембрану клеток миокарда, вызывая

брадикардию, и уменьшает силу сердечных сокращений, в связи с чем сердечный выброс снижается, отсюда и снижается АД. Общее периферическое сопротивление вначале обычно имеет тенденцию к повышению, а затем снижается. Угнетает атриовентрикулярную проводимость, снижает автоматизм сердца. На фоне введения обзидана прессорное действие адреналина становится сходным с таковым норадреналина, т.к. устраняется заключительная фаза (снижение АД), связанная с возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов. Являясь антагонистом адреналина в отношении его гипергликемического и липолитического действия, при котором блок β_1 -адренорецепторов приводит к уменьшению работы сердца, что снижает его потребность в кислороде, эффективно используется при повышенном кровяном давлении.

Общее количество экспериментальных исследований, после проведенных опытов на подопытных собаках (в количестве 81), составило 1620 (таблица 1).

Таблица 1 - Общая характеристика объема экспериментальных исследований при продукции ликвора

| Характер воздействия | Регистрируемые показатели | Кол-во животных с 10 и 40-дневным отравлением | Число наблюдений с 10 и 40 дневным сроком |
|---------------------------------|----------------------------|---|---|
| Контрольная группа животных | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 12 | 54 |
| Интоксикация свинцом | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 12 / 11 | 56 / 51 |
| Интоксикация алкоголем | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 12 / 12 | 48 / 46 |
| Комбинированная интоксикация | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 12 / 10 | 48 / 48 |
| Введение р-ра 0,1 норадреналина | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 46 / 43 | 184 / 172 |
| Введение р-ра 0,2 норадреналина | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 22 / 30 | 88 / 120 |
| Введение р-ра атропина | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 44 / 39 | 176 / 156 |
| Введение р-ра нитроглицерина | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 46 / 45 | 184 / 180 |
| Введение р-ра пропранолола | Продукция ЦСЖ, АД, ВД, ДСС | 48 / 42 | 192 / 168 |

Полученный цифровой материал был подвержен статистической обработке по общепринятому методу корреляционной статистики (Иванов Ю.И. и Погорелюк О.Н., 1990). Достоверность различий между средними арифметическими устанавливалась по критерию Стьюдента с определением показателя вероятности различия - р. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Все цифровые данные обработаны на персональном компьютере Pentium II с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 7,0.

3. Методы исследования системы внутричерепного кровообращения

Изучение особенностей кровоснабжения головного мозга и биофизических процессов, лежащих в его основе, так же как и изучение закономерностей функционирования любой другой физиологической системы, требуют соблюдения некоторых принципов, характерных для исследования всех функциональных систем организма. Для изучения особенностей функционирования той или иной физиологической системы следует прежде всего получить информацию как о процессах, наблюдаемых в самой изучаемой системе, так и о «качестве» ее деятельности. Эти положения вытекают из общих принципов подхода в изучаемому объекту как к сложной многосвязной системе, т.е. системного подхода. В отличие от давно и успешно применяемого в физиологии аналитического подхода, который сводится к изучению отдельных зависимостей в рассматриваемой функциональной единице, системный подход предусматривает рассмотрение всей системы в целом, одновременно учитывая особенности взаимодействия всех основных функционально значимых ее элементов. Для этого системный подход имеет свои принципы и специальный аппарат для исследования, в арсенал которого входит такой емкий по возможностям метод анализа, как математическое моделирование. В связи с этим системный подход следует расценивать как наиболее адекватный для исследования функциональных единиц, деятельность которых в настоящее время уже настолько изучена, что можно четко формулировать ее направленность и учесть в общих чертах комплекс показателей, характеризующих ее состояние в каждый данный промежуток времени при выполнении функциональной задачи. Системный подход предполагает вычленение исследуемой функциональной единицы с четким выделением каналов ее связей с другими системами, причем каналы, по которым осуществляется воздействие на нее других систем организма, являются ее входами, а результат ее функционирования – выходом.

С позиции системного подхода следует, что для изучения рассматриваемой функциональной единицы нужно осуществлять одновременную регистрацию трех групп показателей, а именно: показатели, характеризующие те возмущения, которые воздействуют на исследуемую систему через каналы связи ее с другими системами организма, или ее входы; показатели, характеризующие результат ее функциональной деятельности, или ее выход, также показатели, характеризующие те средства, с помощью которых достигается решение функциональной задачи, или изменения состояния исследуемой системы.

Нетрудно видеть, что сопоставление первых групп показателей дает возможность судить о «качестве» функционирования о механизмах, участвующих в решении функциональной задачи.

Эти общие положения, определяющие особенности подхода к исследованию с позиций методологии изучения сложных систем, не только являются в полной мере приемлемыми, но и могут быть весьма эффективными при изучении такой сложной физиологической системы, как внутричерепное

кровообращение, и их следует с полным основанием принять за один из биофизических подходов к данной проблеме. В связи с этим при анализе методов исследования мозгового кровообращения, их классификации и оценке адекватности поставленной задаче, мы будем руководствоваться основными выводами, вытекающими из особенностей системного подхода.

Применительно к системе внутричерепного кровообращения (ВЧК) как единому функциональному звену, входами ее следует считать условия притока крови в черепу, а также и условия ее оттока, поскольку при прочих равных условиях мозговой кровотока определяется не только уровнем артериального давления (АД), но и венозным возвратом крови от черепа. При рассмотрении функционирования отдельных областей мозга, активность которых непрерывно флуктуирует, входом системы следует считать показатели, характеризующие функциональную активность исследуемой области мозга. Выходом системы как на уровне целого мозга, так и его отдельных областей следует считать уровень кровотока.

В нормальных физиологических условиях, при отсутствии внешних раздражений, входы и выход системы находятся, в некотором сбалансированном состоянии, и для того чтобы оценить «качество» ее функционирования, следует вывести исследуемую систему из такого состояния, вызывая изменения ее входных величин и наблюдая при этом за ее выходом. Это может быть достигнуто с помощью различных функциональных нагрузок, от правильности выбора которых во многом зависит успех исследования. Использование функциональных нагрузок необходимо и при изучении механизмов, лежащих в основе функционирования исследуемой системы, но в этом случае с их помощью должно осуществляться направленное воздействие на показатели ее состояния с целью выяснения роли тех или иных факторов, участвующих в выполнении функциональной задачи. Важно, чтобы функциональные тесты допускали бы возможность строго дозированного и изолированного воздействия либо на входы, либо на состояние исследуемой системы.

Для изучения особенностей функционирования системы мозгового кровообращения на уровнях местного и суммарного кровотока требуется регистрировать разные показатели. Так, входом системы в первом случае является функциональное состояние исследуемой области мозга, во втором – условия притока и оттока крови от мозга – уровни системного артериального и венозного давлений. Более сходные показатели, определяющие состояние системы как местного, так и суммарного мозгового кровотока: например, и в первом, и во втором случае весьма информативна регистрация динамики кровенаполнения, которая дает возможность судить о тоне сосудов и их гидравлическом сопротивлении. Дополнительную информацию о состоянии системы суммарного мозгового кровотока может дать регистрация внутричерепного давления (ВЧД), а о местном мозговом кровотоке – динамика напряжения кислорода (P_{O_2}) и углекислоты (P_{CO_2}) в ткани головного мозга. Характеристикой выхода как в случае суммарного, так и местного

кровообращения мозга служит регистрация интенсивности мозгового кровотока в соответствующем участке мозга или через весь мозг в целом.

Тестируемые воздействия или функциональные нагрузки, в реакциях на которые и проявляются особенности функционирования системы мозгового кровообращения, являются неотъемлемой частью методического подхода к любой функциональной системе. С помощью функциональных нагрузок следует осуществлять изменения условий притока и оттока крови от мозга, ВЧД, кислотно-щелочного равновесия в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), т.е. воздействие на входы и состояние системы в зависимости от конкретных целей исследования. Следует отметить, что к тестируемым воздействиям можно относить в некоторых случаях и естественно возникающие в организме процессы, например периодические колебания артериального и венозного давления, связанные с деятельностью сердца и дыхания.

Таким образом, организационная сторона исследований особенностей кровообращения головного мозга показывает, что его эффективность определяется не только одними методическими возможностями, но и зависит во многом от оптимального выбора методического комплекса, подбора тест-раздражителей и т.д. Эксперименты, осуществляемые по такому принципу, дают возможность найти основные биофизические характеристики системы регуляции как суммарного, так и местного кровотока в головном мозгу путем сопоставления изменений на входе и выходе системы при тех или иных тест-раздражителях, а параметры, выбираемые в каждом конкретном случае в зависимости от цели исследования, состояния системы дают возможность подходить к выяснению механизмов, лежащих в основе наблюдаемых явлений.

4. Методы регистрации показателей системы суммарного мозгового кровообращения

Головной мозг нуждается в высоком уровне кровообращения и поддерживает объемный кровоток на достаточно постоянном уровне при самых разнообразных физиологических условиях, приводящих к изменениям перфузионного давления. Согласно изложенному нами определению системы суммарного мозгового кровотока ее основной выходной параметр – интенсивность кровотока – зависит в первую очередь от уровня артериального и венозного давлений, газового состава крови и от состояния самой системы, в понятие которого входят такие характеристики, как кровенаполнение полости черепа, ВЧД, тонус сосудов мозга, потребление кислорода и глюкозы мозгом, функциональная активность и т.д. Достаточно полное представление о функционировании такой системы можно получить, только учитывая все эти показатели одновременно в динамике, так как знание величин объемного мозгового кровотока ничего еще не говорит о тех гемодинамических условиях, в которых он совершается, или знание состояний артериального и венозного давлений на входах системы мало говорит об объемном мозговом кровотоке и т.д.

Регистрация внутричерепного и внутрисосудистого давлений.

Регистрация давлений несет информацию двоякого рода. Если давление измерено в ликворных пространствах головного мозга и характеризует состояние рассматриваемой системы, то давление, измеренное внутри сосудов, питающих кровью головной мозг, характеризует ее вход. Датчики, используемые в первом и во втором случаях, могут быть одинаковыми, но техника измерений специфична.

С конца XIX века измерение ликворного давления в эксперименте и в клинике проводилось путем присоединения трубки манометра к игле, введенной в субарахноидальное пространство, и по высоте столба жидкости в трубке и судили о величине давления. Измерение таким способом давление будет меньше истинного на величину ΔP , равную

$$\Delta P = \alpha L n \left(1 - \frac{nS}{V_0} \right)$$

где S – площадь сечения; l – высота подъема ликвора в трубке; L – коэффициент эластичности краниоспинальной полости; V_0 – объем ликвора в этой полости.

Для устранения этих недостатков был предложен ряд приемов. Первое, предварительно наполнять трубку физиологическим раствором, второе использовать воздушно-компенсационную камеру. Существенным этапом стало внедрение мембранных манометров различных конструкций с электрической регистрацией смещения мембраны. Это позволило создать манометры, обладающие хорошей чувствительностью, малым изменением рабочего объема и нужными частотными характеристиками, особенно полезные для регистрации быстрых (пульсовых) колебаний давления.

Электроманометры делятся по принципу преобразования энергии давления на пьезоэлектрические, механофотоэлектрические, тензо-метрические и индуктивные. Пьезоэлектрический принцип использовали для регистрации колебаний ВЧД. Пьезодатчики весьма чувствительны, однако при этом регистрируется по существу не само давление, а скорость его изменения во времени, поэтому с помощью таких датчиков нельзя зарегистрировать ни истинную форму ликворных пульсаций, ни медленных изменений абсолютного уровня давления. Механофотоэлектрический принцип измерения ликворного давления, достаточно точно воспроизводит форму пульсовой кривой, обладает высокой чувствительностью и линейностью, но не применим при вибрациях. В тензометрических датчиках давления используется способность ряда металлов изменять омическое сопротивление пропорционально их изгибу под действием давления.

В манометрических датчиках, основанных на индуктивном принципе, мембрана жестко связана с подвижным сердечником катушки, в соответствии с движениями которого меняется индуктивное сопротивление катушки.

В последнее время используются миниатюрные датчики давления, значительно расширяющие возможности проведения хронических

экспериментов на животных и клинических исследований. Например, датчик весом 4 г, рабочим объемом 0,1 мл и чувствительностью 0÷300 мм рт.ст., который можно вмонтировать в пункционную иглу для измерения ликворного давления, а также используются по мимо Gilland and Nelson. 1970, как Hulme and Cooper, 1966; Schaps, 1963; Nornes, Serch-Hanssen, 1970. При использовании таких датчиков существенное значение приобретает форма его внутренней полости, от которой зависит степень искажений формы периодических колебаний давления и характеристика соединительной системы, определяющей верхнюю границу частотного диапазона датчика согласно формуле:

$$W_{\circ} = \sqrt{\frac{\pi R^2 E}{L}} \text{ рад} \cdot \text{сек}^{-1}$$

где W_{\circ} - частотный диапазон регистрируемого сигнала; R – радиус соединительной трубки (или иглы); L – длина соединительной системы; E – модуль объемной эластичности всей системы.

Таким образом, только с разработкой электроманометров появилась возможность создать на их основе устройства для измерения ликворного давления, удовлетворяющие требованиям, которые предъявляются к физиологическим датчикам высокой чувствительности, малой инерционности, с широким рабочим диапазоном, линейностью, надежностью, малыми габаритами и удобством фиксации. Все описанные типы датчиков могут быть использованы для измерения ликворного и внутрисосудистого давлений.

Регистрация ликворного давления в полости черепа, позволяет судить о состоянии системы ВЧК, а анализ характеристик его пульсовых и дыхательных волн находит все большее применение в клинике для выяснения состояния мозгового кровотока.

Существуют и более сложные способы использования датчиков давления для оценки сопротивления мозговых сосудов. Например, оценка суммарного сопротивления мозговых сосудов. Он заключается в измерении давлений в общей сонной артерии и артериях основания мозга и базируется на законе Пуазейля о градиенте давления в сосудах. К недостаткам метода можно отнести его малую применимость в связи с трудностью создания изолированного кровотока по внутренней сонной артерии у некоторых животных. Другой способ исследования мозгового кровообращения по измерению градиента падения давления в магистральных артериях мозга в хроническом эксперименте с помощью трехманжеточного прибора. Усов Л.А (1960), модифицировав этот способ, стал определять давление в сосудах Виллизиева круга по разнице между давлениями в аорте и позвоночной артерии, которая служит показателем просвета сосудов Виллизиева круга. Далее усовершенствовав этот метод, Пиотрович А.С. (1963) основал на относительном сопротивлении сосудов мозга при различных функциональных нагрузках, использовав формулу:

$$\frac{dR}{R} = \frac{P'}{P' - P'_1} \frac{P - P_1}{R_1} - 1$$

где R – суммарное сопротивление сосудов мозга; P_1 - давление в Виллизиевом круге до нагрузки; P'_1 – давление в Виллизиевом круге после нагрузки; dR – разность между сопротивлениями сосудов мозга после и до нагрузки. Окончательный результат оценивается в относительных величинах.

Общим недостатком этих методов является то, что по изменению давления в сосудах Виллизиева круга судят о реакциях сосудов всего мозга, в то время как изменение давления в одном участке сосудистого русла не полностью отражает условия, при которых совершается кровоснабжение мозга в целом. Так, зарегистрировано неодинаковое давление в разных синусах, причем оно часто не соответствует ВЧД и даже может снижаться при повышении ликворного давления.

Регистрация кровенаполнения мозговых сосудов. Метод основан на регистрации импеданса тканей головного мозга при прохождении через них тока высокой частоты. Электрическое сопротивление ткани мозга при прочих равных условиях зависит в основном от изменений объема крови в них, что и положено в основу регистрации кровенаполнения сосудов мозга.

Методический прием применяется в двух модификациях – в виде реоэнцефалографии (РЭГ) и электроплетизмографии (ЭПГ). Данное различие названий появилось исторически и обусловлено принципом конструкции регистрирующей аппаратуры. Так, технически более простое решение в виде приставки к распространенным клиническим приборам (электрокардиограф, электроэнцефалограф) позволяет регистрировать только переменную компоненту кривой, которая была названа РЭГ. Позднее были созданы более сложные приборы, позволяющие регистрировать электрическое сопротивление участка тела с учетом быстрых и медленных его изменений. РЭГ представляет собой только пульсовые колебания электропроводности мозга и используется преимущественно при наблюдениях на человеке, а ЭПГ отражает как пульсовые колебания при наложении электродов на кожу головы, так и медленные изменения электросопротивления полости черепа при интракраниальном положении дисковых электродов битемпорально в экспериментах на животных. В последнем случае интерпретация показаний ЭПГ усложняется необходимостью учета передвижений ликвора, медленных изменений электропроводности крови, мозга и мягких тканей черепа, а также приэлектродных электрохимических явлений. Что касается пульсовой волны РЭГ, то она отражает суммарные изменения нескольких переменных пульсового ускорения тока крови, вытеснения части ликвора, возникновения дополнительного объема крови в полости черепа за счет его эластических свойств.

В системе ВЧК, как в любой области сердечно-сосудистой системы, имеются достаточно тесные, хотя и весьма сложные, нелинейные зависимости между кровенаполнением полости черепа, соотношением в нем объемов крови и ликвора, объемной и линейной скоростью мозгового кровотока, а также

упруговязкими свойствами сосудов. Поэтому РЭГ и ЭПГ позволяет получить достаточно объективную информацию как о состоянии кровоснабжения головного мозга, так и о тоне мозговых сосудов. Эта методика является косвенной и величина регистрируемого с ее помощью физического параметра зависит от комплекса факторов, характеризующих состояние системы внутричерепного кровообращения. Информация в этом случае представляет собой комплекс показателей, выраженных в относительных единицах сопротивления.

Широкой популярностью импедантного метода оценки состояния кровообращения головного мозга содействовали такие его несомненные достоинства, как безинерционность, отсутствие травматичности, возможность многократного повторения обследования через любые промежутки времени, и простота, быстрота, с которой можно произвести исследование практически в любых условиях у здоровых людей, отсутствие противопоказаний к его применению у самых тяжелых больных.

Большое значение для оценки данных, получаемых импедантным методом, имеет учет влияний на регистрируемые с его помощью показатели процессов, не связанных с изменениями гемодинамики. Сюда в первую очередь относится вопрос о влиянии на величину импеданса изменений температуры и химического состава поступающей крови. Так снижение температуры перфузируемой крови приводит к уменьшению уровня амплитуды пульсовых волн, а повышение температуры – к их увеличению. При развитии гиперволемии, после введения в кровь мочевины могут наблюдаться существенные сдвиги импеданса полости черепа за счет изменения электропроводности крови.

Еще один источник возможных погрешностей при регистрации РЭГ и ЭПГ может быть обусловлен изменениями электрических параметров тканей организма, не связанных с кровообращением. Сюда можно отнести сдвиги электропроводности тканей мозга, вызванные отеком, дегидротацией, нарушением метаболизма, патологическими изменениями состава крови и т.д. Так, импеданс головного мозга испытывает непрерывные колебания, связанные с процессами метаболизма. Период этих колебаний составляет 30÷60 минут и они могут влиять на величину изменений сопротивления между электродами как наложенными на кожные покровы головы, так и введенными в полость черепа.

Существенное значение для качества информации, получаемой с помощью импедантных методов, имеет выбор оптимальных биофизических условий ее регистраций. Сюда прежде всего следует отнести частоту тока, на которой производится регистрация. В этом плане большой интерес представляют работы, позволившие вскрыть основные факторы, определяющие выбор участков электромагнитного спектра, наиболее приемлемые для регистрации РЭГ и суммарной ЭПГ при различных способах фиксации электропроводов в физиологических экспериментах и при клинических исследованиях.

В диапазоне низких частот, кроме величины разности электрических параметров крови и других тканей организма, которая зависит от частоты, на результаты регистрации РЭГ влияют биохимические явления на границе электрод-ткань, электрические параметры рогового слоя кожи, а при регистрации в области высоких частот – уровень поглощения энергии электрического поля в тканях организма и другие факторы. Как в диапазоне низких, так и высоких частот необходимо также принимать во внимание особенности биологического действия электромагнитного поля на исследуемый объект.

Чтобы избежать влияние этих факторов, регистрацию РЭГ и ЭПГ иногда целесообразно проводить при более низких частотах, в других – при высоких. Учет всех этих факторов позволяет заключить, что для регистрации РЭГ наиболее приемлемы несколько участков электромагнитного спектра.

Диапазон низких частот (15-40 кГц) наиболее пригоден для регистрации РЭГ при наложении электродов непосредственно на исследуемый орган, минуя кожные покровы. Диапазон средних частот (80-150 кГц) следует применить для регистрации РЭГ при наложении электродов на кожу. Техника регистрации РЭГ в настоящее время достаточно хорошо отработана. Так, известно несколько типов устройств для регистрации РЭГ, в которых находят применение три основных способа измерения импеданса. Это потенциометрическая, мостовая и четырехэлектродная схемы и их модификации входных устройств реографов. Изменения электропроводности в полости черепа невелики и составляют величину не более 0,5% от среднего значения импеданса между электродами. Поэтому для регистрации РЭГ лучшими являются приборы, построенные на мостовом принципе измерения. Положительное свойство мостовых схем – большой коэффициент модуляции сигнала на входе усилителя, что облегчает его усиление. Уровень шумов и дрейфов в этих схемах достаточно мал.

Как показал большой опыт, накопленный в работе с приборами разных типов, мостовая схема прибора, обеспечивающего возможность исследований на людях, должна позволять производить балансировку моста в пределах 100-400 ом по сопротивлению и 800-1500 пкф по емкости, а при исследованиях на животных с битемпоральным введением электродов – соответственно 800 ом, 1000 пкф.

Введение в схему фазочувствительного кругового детектора позволяет избавиться от основного недостатка приборов с мостовым принципом регистрации изменений электрических параметров – нелинейности вольт-омной характеристики вблизи точки баланса моста.

Применение потенциометрического принципа регистрации, при котором объект подключается последовательно с источником тока, позволяет получить линейную зависимость между изменениями сопротивления исследуемого объекта и выходным напряжением и не требует балансировки, а также регулярной калибровки, что автоматизирует процесс регистрации. Недостатками данной схемы является малый уровень сигнализации и возникновение артефактов, обусловленных шумами генератора и

нестабильностью его амплитуды. Четырехэлектродная схема прибора обладает несомненным преимуществом и позволяет отдельно подавать ток и измерять сопротивление исследуемой области с двух пар электродов. Это исключает влияние переходного сопротивления поверхностных тканей под воспринимающими электродами на точность измерения. Однако усилитель высокой частоты в данной схеме должен обладать большим входным сопротивлением, а наличие дополнительных электродов затрудняет регистрацию.

Монополярный способ наложения электродов, являясь модификацией четырехэлектродного способа, дает возможность контролировать динамику кровотока одновременно в двух областях мозга с помощью наложения трех электродов, два из которых являются токонесущими, а третий служит для измерения напряжения между ними и один из токонесущих.

Дальнейшее развитие импеданских методик несомненно потребует все более широкого применения многоканальных приборов, позволяющих выполнение одновременной регистрации динамики ВЧК и гемодинамики других областей сердечно-сосудистой системы, а также кровотока в различных областях мозга. Использование многоканальных приборов часто сопровождается специфическими помехами на выходе каналов, связанными с взаимодействием электрических полей близлежащих электродных пар, даже при наличии отдельного генератора для каждого канала. Это явление может быть устранено разнесением частот генератора, но ввиду частотной зависимости величины импеданса ткани может нарушаться идентичность измерения разных областей. Лучшими возможностями для многоканальной реографии обладает потенциометрическая схема с отдельными электродами для подачи тока и съема напряжения. Однако такая схема приведет к значительному усложнению методики регистрации импеданса. Перспективным для двухэлектродных схем представляется разделение каналов с коммутацией входных цепей.

Оценка записей суммарной ЭПГ производится обычно путем измерения (в относительных единицах по сравнению с калибровочным сигналом) сдвигов уровня кривой при тех или иных воздействиях, как это осуществлялось ранее в ряде исследований.

Существенное информативное значение представляют относительные изменения амплитуды и формы пульсовых и дыхательных волн. В этом плане применительно к кривым, получаемым при наложении электродов на кожные покровы головы, разработано много различных критериев, позволяющих косвенно судить о состоянии общего кровоизлияния мозга.

Среди множества показателей, которыми пользуются при физиологических и клинических исследованиях мозгового кровообращения представляются:

- 1 Максимальная амплитуда пульсовых волн в долях ома – показатель максимальных пульсовых колебаний кровенаполнения, довольно тесно коррелирующий с интенсивностью мозгового кровотока;

2 Реографический индекс A/E , отражающий как максимальные пульсовые колебания кровотока, так и степень раскрытия сосудистого русла головного мозга;

3 Соотношения площадей отдельных фаз пульсовой волны, характеризующие гидравлическое сопротивление притоку;

4 Показатели временных соотношений, характеризующих преимущественно упруговязкие свойства церебральных сосудов:

$$\frac{a+b}{b+c+d}; \frac{b}{b+c+d}; a+b$$

5 Среднее колебание кровенаполнения, позволяющее косвенно и относительно оценить величину объемной скорости кровотока:

$$\frac{S}{t}, \text{ где } t=b+c+d$$

Информативность рассчитываемых показателей зависит от конкретных задач исследования, но использование количественных критериев при оценке мозгового кровообращения оказывается весьма полезным. Нужно учитывать только, что эти критерии не являются строго постоянными величинами, они могут зависеть от особенностей примененной методики регистрации РЭГ и ЭПГ, конструкции прибора и т.д. Поэтому целесообразно сравнить эти показатели, сопоставляя их по данным одного исследования до и после некоторого тестированного воздействия.

Широкое распространение для оценки данных РЭГ получила первая производная, представляющая собой графическое выражение изменения импеданса между электродами, положенными на кожные покровы головы человека. Интересен также векторный анализ пульсовых волн ЭПГ и РЭГ, идея которого заключается в построении векторреограм органа, которая полно и наглядно отражает эволюцию соотношения объема и скорости кровотока.

Регистрации суммарного мозгового кровотока. Повторный этап в изучении мозгового кровообращения начался с исследования, разработавших количественный способ оценки суммарного мозгового кровотока. В основе этого метода лежит известный принцип Фика, который устанавливает, что количество индикатора, захваченное органом, равно его количеству, приносимому к органу, минус количество, относимое от органа венозной кровью. Отсюда:

$$F = \frac{V_x}{(A - V)_x}$$

где F – объемный кровоток в органе; V_x - количество индикатора, поглощенного органом; $(A-V)_x$ - артерио-венозная разница по этому веществу.

Кети и Шмидт использовали этот принцип, применив в качестве индикатора ингаляцию 15%-й закиси азота (N_2O). Это вещество относится к свободно диффундирующим через капиллярную стенку индикаторам, и как

показали исследования, коэффициент распределения газа на границе кровь-межклеточная среда близок к единице. Для вычисления мозгового кровотока производятся заборы крови (артериальной и венозной – из луковички яремной вены) через каждую минуту и определяется концентрация N_2O в пробах на аппарате Ван Слайка. Поскольку в период насыщения мозга N_2O концентрация газа в артериальной и венозной крови нарастала, суммарный мозговой кровоток (СМК) можно выразить интегралом артерио-венозной разницы за период уравнивания концентрации газа:

$$СМК = \frac{V_x}{\int_0^t (A-V) N_2O^{dt}}$$

Прямое определение поглощенной мозгом N_2O невозможно, поэтому расчеты ведут по церебральной венозной крови с учетом коэффициента распределения N_2O . Этот коэффициент близок к единице и незначительно колеблется в зависимости от гематокрита. Весьма важен тот факт, что в принципе ингаляция N_2O должна продолжаться до полного насыщения всей ткани мозга и что ее растворимость в нормальной и патологически измененной ткани мозга одинакова. Такое насыщение, наступает через 10 минут после начала ингаляции, поэтому все расчеты производятся за данный промежуток времени.

Рассматриваемый метод явился основой для различных модификаций. В варианте Канделя и Николаенко период насыщения мозга N_2O увеличен до 15 минут, пробы артериальной и венозной крови интегрируются автоматически путем постепенного их забора из бедренной артерии и луковиц обеих яремных вен. Полученные пробы крови анализируют на газовом хроматографе, а СМК рассчитывается по высоте пиков N_2O на основе формулы:

$$СМК = \frac{H_{v15} 100}{(H_u \cdot \text{инт} - H_v \cdot \text{инт})_{15}}$$

где H_{v15} - высота пика N_2O в конечной пробе венозной крови при периоде насыщения 15 минут; $H_u \cdot \text{инт}$ - высота пика N_2O в интегрированной пробе артериальной крови; $H_v \cdot \text{инт}$ - высота пика N_2O в пробе крови, оттекающей от мозга, собираемой в течение определенного времени.

В числителе этой формулы нет коэффициента распределения N_2O , так как он принимается за единицу, а в знаменателе интеграл артерио-венозной разницы N_2O заменен разницей высот пиков, что значительно облегчает расчеты.

Применение радиоактивных изотопов инертных газов в физиологии позволило эффективно использовать их в качестве индикаторов при измерении мозгового кровотока. С этой целью в качестве газа-метчика, легко диффундирующего через гематоэнцефалический барьер, было предложено использовать Cr^{85} . Время насыщения мозга этим изотопом увеличено до 14 минут, так как коэффициент распределения этого газа немного меньше

единицы, а регистрация радиоактивности, на основании которой вычисляется мозговой кровоток, производится в пробах артериальной и венозной крови.

В качестве газа-метчика с успехом используется водород, который, как и N_2O , относится к свободно диффундирующим индикаторам с коэффициентом распределения кровь-ткань, равным единице. Принцип измерения суммарного мозгового кровотока практически не отличается от метода определения N_2O , за исключением способа регистрации индикатора. Определение концентрации водорода более простое, чем концентрация N_2O , и осуществляется с помощью платиновых электродов в специально сконструированной экстракорпоральной системе, через которую протекает артериальная кровь и кровь, оттекающая мозга. Рассмотренная группа методов позволяет количественно регистрировать суммарный мозговой кровоток с достаточно высокой точностью. Теоретические основы метода N_2O позволили также разработать экспериментальный прием определения поглощения кислорода мозгом по его артерио-венозной разнице.

Однако существенным недостатком этих методов является их малая динамичность. Большой интерес представляет группа методик, в основе которых лежит измерение интенсивности суммарного мозгового кровотока путем измерения объемной скорости протекания крови в магистральных артериях мозга. Достоинство этой группы методов заключается в высокой динамичности и отсутствия необходимости нарушать герметичность черепной коробки, а недостаток – в сравнительно невысокой точности. Последнее обусловлено не только аппаратными погрешностями, но также и тем, что в различных условиях объемная скорость кровотока в каждой из четырех магистральных артерий мозга может изменяться неодинаково, а регистрировать ее во всех артериях одновременно технически чрезвычайно трудно.

Существует несколько принципов измерения объемной скорости кровотока в крупных сосудах, на базе которых созданы датчики-расходомеры. Это волосковые расходомеры, в которых применяются механотроны, ультразвуковые, использующие эффект Доплера, и электромагнитные.

Создание электромагнитных расходомеров явилось существенным этапом в развитии исследований мозгового кровообращения, так как представилась возможность, не вскрывая сосуда, непрерывно и количественно регистрировать скорость притока или оттока крови от мозга. Принцип данного метода состоит в том, что при помещении сосуда в магнитное поле, силовые силы которого перпендикулярны направлению потока, возникает напряжение между двумя электродами, находящимися в контакте со стенкой сосуда. Это напряжение служит мерой скорости потока, т.к. объемного кровотока в единицу времени, а зависимость между этими двумя величинами носит линейный характер. На этой основе разработан прибор (флоуметр) для измерения скорости кровотока в крупных сосудах.

В первых электромагнитных флоуметрах применяли постоянный магнит, однако вследствие незначительной величины полезного сигнала, поляризации электродов и громоздкости магнита этот метод не получил распространения. Наиболее перспективным оказалась использование переменного магнитного

поля, что позволило избежать поляризации электродов и дрейфа нулевой линии и значительно повысить чувствительность датчика, снизив его вес и габариты. Последнее наиболее ценно при использовании электромагнитного датчика в условиях хронических экспериментов. Такой прибор может быть имплантирован на сосуд на длительное время, не искажая условий гемодинамики.

Много работ доказывают что измерение скорости кровотока в магистральных сосудах может осуществляться с помощью датчиков принцип работы которых основан на эффекте Доплера с применением ультразвука.

Для изменения объемной скорости кровотока в артериях или венах могут быть использованы также устройства с тензорезисторными датчиками являющиеся модификацией известного «волоскового» принципа измерения интенсивности кровотока. Движущийся поток крови деформирует в соответствии с величиной напора тензорезистор располагающийся в поперечнике сосуда. Деформация тензорезистора ведет к изменению его сопротивления и силы тока в измерительной цепи. Преимуществом тензорезисторных датчиков перед другими устройствами, основанными на том же принципе, является их высокая чувствительность, линейность в широком диапазоне деформаций, возможность использования для регистрации промышленных многоканальных тензостанций.

Непрерывным условием применения рассмотренной группы методов является изоляция кровотока по внутренней сонной артерии, а при использовании тензорезисторов – вскрытие сосуда. Эту операцию достаточно трудно осуществлять у собак вследствие множества анастомозов между ветвями внутренней и наружной сонных артерий, а у кошек – из-за чудесной сети». Нелегко применять такие методики и на венах, так как у всех млекопитающих имеются большие возможности для коллатерального оттока венозной крови мозга. Уменьшить эти погрешности можно только путем травматических операций под глубоким наркозом, что может нарушить вазомоторику.

Таковы основные методические подходы к регистрации состояния выхода системы – суммарного мозгового кровотока. Следует отметить, что количественные и атравматичные методики, основанные на принципе регистрации клиренса индикаторов, малодинамичны, а динамичным методикам оценки кровотока в отдельных сосудах свойственны существенные погрешности за счет того, что динамика кровотока в одной из магистральных артерий мозга, не всегда точно отражает изменения суммарного кровотока.

5. Физиологические и патофизиологические аспекты ликвородинамики

Цереброспинальная жидкость (ликвор) имеет большое значение для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС). Бесспорным является ее роль как гидростатического амортизатора головного и спинного мозга. Многими исследователями (Шамбуров Д.А., 1954; Фридман А.П., 1971; Ажипа Я.И., 1986 и т.д.) отмечены способность ликвора выполнять

транспортную, трофическую, нейрогуморальную функции, а также немаловажная роль в защите ЦНС от инфекции. Для выполнения этих функций необходима постоянная циркуляция цереброспинальной жидкости от мест образования до путей ее оттока из субарахноидальной полости [21, 22].

По сложившимся современным представлениям, основная часть продукции ликвора происходит в желудочках головного мозга (Автандилов Г.Г, 1962; Pollay et al., 1972; Wright, 1982 и другие). Некоторая (меньшая) часть цереброспинальной жидкости может продуцироваться в других частях краниоспинальной системы (Sato et al., 1975 и другие).

По данным ультрамикроскопических, гистофлуоресцентных, морфологических исследований (Lindvall et al., 1980), хориоидальное сплетения, которые продуцируют ликвор в желудочках, хорошо снабжены симпатическими и парасимпатическими нервами. В связи с этим тонус нервной системы оказывает определенное влияние на их функциональную деятельность. Так, Lindvall, Owman (1983 г.) при искусственной стимуляции симпатических нервов у кроликов с искусственной гидроцефалией отмечали уменьшение образования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) более чем на 30% и увеличение последней при симпатэктомии на 33%. Подобным механизмом Mann соавт. (1980 г.) объясняли уменьшение скорости продукции ликвора у крыс при применении кетамина.

Считаем, что богато васкулизированные хориоидальные сплетения являются частью сосудистой системы мозга. Следовательно, образование ЦСЖ должно зависеть от мозгового кровообращения. Однако в исследованиях (Martins et al., 1976; Heisey et al, 1983 и другие) с ингаляцией CO₂, перевязкой сонных артерий, введением папаверина, норадреналина и арфонада существенных изменений в скорости продукции ликвора не отмечалось.

С появлением перфузных методов исследования скорости образования ЦСЖ и инфузионных способов определения резорбции ликвора экспериментаторов и клиницистов стала интересовать зависимость скорости продукции ЦСЖ от внутричерепного давления. По мнению ряда авторов (Сыдыков У.С., 1980; Cutler, 1968 и другие), скорость образования ликвора сравнительно независима от внутричерепного давления в условиях острого опыта. Однако при хронической гидроцефалии некоторые исследователи (Lindvall, Nakamura 1983 и другие) отмечали снижение продукции ЦСЖ.

По мере продукции ликвор через Монроевы отверстия, Сильвиев водопровод и отверстия Мажанди и Люшка попадает в большую цистерну мозга, где одна (большая) его часть направляется в субарахноидальное пространство головного мозга, другая (меньшая) в спинальную часть дурального мешка. В краниальной полости ЦСЖ проходит по базальным цистернам и через систему ликвороносных каналов поднимается на поверхность больших полушарий мозга (Науменко А.И., 1967).

В отношении циркуляции ликвора в спинальном субарахноидальном пространстве среди исследователей не сложилось единого мнения. Так, одни авторы (Алов И.А., 1953; Москаленко Ю.Е., Науменко А.И., 1965 и другие) считают, что ЦСЖ в спинальном пространстве не движется, а совершает лишь

колебательные движения, синхронные пульсу и дыханию. По мнению других (Макаров А.Ю., 1984 и другие), ЦСЖ движется в обоих направлениях: краниальном и каудальном. Третья группа исследователей полагает, что ликвор движется только в краниальном или каудальном направлении (Жданов Д.А., 1948; Автандалов Г.Г., 1962; Post et al. 1974 и другие).

Ещё Key, Retzius (1876 г.) объясняли движение спинномозговой жидкости в каудальном направлении наличием клапана в верхней части шейного отдела спинального пространства. Данное объяснение могло быть вполне приемлемо, так как имеются сведения о рассасывании части ликвора в спинальном отделе. Однако существуют работы, в которых приводятся также данные об образовании части ЦСЖ в спинальном субарахноидальном пространстве (Sato et al., 1975; Samgen, 1981).

Для поддержания оптимального уровня внутричерепного давления необходим нормальный баланс между скоростью продукции и резорбции ликвора [23, 24, 25].

Для доказательства этой теории проводили ряд исследований. Приводятся данные о возможности участия в абсорбции ликвора при экспериментальной гидроцефалии эпендимы желудочков мозга (Sahar et al., 1971; Ahmadi et al., 1979). Однако в работах (Love, Leslie, 1980) с повышением внутричерепного давления с помощью окрашенного искусственного ликвора попадания краски в желудочки мозга не находили.

На основании гистофлюоресцентных исследований Ланцов А.А. (1977 г.) считает, что в оттоке ЦСЖ могут принимать участие периневральные пространства черепно-мозговых нервов. Согласно работам Решетилова В.И. (1982, 1983 гг.), всасывание ликвора из спинальной части субарахноидального пространства происходит в субдуральное, а из последнего в микроциркуляторное русло твердой оболочки спинного мозга.

Несмотря на отсутствие лимфатических сосудов в мозге, в последние годы появились ряд исследований, в которых допускается возможность участия лимфатической системы головы шеи в оттоке ЦСЖ. Так, в экспериментах Bradbury и соавт. (1981 г.), Cserr (1983 г.) в опытах на кошках, кроликах и крысах после введения сывороточного альбумина, меченного йодом – 125, в различные структуры мозга и спинномозговую жидкость открывали более 50% меток в лимфе кроликов и крыс и более 20% - в лимфе кошек.

Go K.G. и соавт. (1980 г.) при инфузии кроликам искусственной ЦСЖ с добавлением меченного альбумина обнаруживали метки в зрительном нерве, обонятельной луковице и глубоких шейных лимфоузлах.

Nasuo и соавт. (1983 г.) после введения под повышенным давлением индийской туши в субарахноидальное пространство собак и кошек обнаруживали окрашивание зрительных нервов, тканей глазниц, слизистой носа, лимфатических сосудов головы и шеи.

Love и Leslie (1984 г.) на основании своих экспериментов на кошках считают, что в перемещении ЦСЖ в лимфатическую систему при повышенном внутричерепном давлении помимо черепномозговых нервов участвуют периваскулярные пространства мозга.

Как известно, с повышением внутричерепного давления, скорость резорбции увеличивается. При этом одни авторы (Гаспарян С.С. и соавт., 1982; Sahar et al., 1970; Ekstedt, 1978 и другие) полагают, что между скоростью резорбции и давлением в субарахноидальной полости имеется линейная зависимость, в то время как другие исследователи (Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С., Абеуов Б.А., 1985; Davson et al., 1970; Landingham et al., 1983 и другие) не находят такой строгой зависимости. Разногласия в результатах в большинстве случаев возникли несмотря на применение принципиально сходных методов исследования. Возможно, это связано с особенностями регуляции ликвородинамики, которые нельзя полно представить в отрыве от других процессов и систем (кровеносной, дыхательной, нервной и т.д.) целостного организма [26, 27, 28, 29, 30].

Для измерения внутричерепного давления, хорошо известны и применяются в клинике в качестве проб Квеккенштедта, Пуусеппа, Нагеля-Стуккея и другие однонаправленные изменения внутричерепного давления в ответ на увеличение венозного давления. В отношении влияния ликворного давления на венозное давление в синусах определенного мнения нет. По данным одних авторов (Гаспарян С.С. и соавт., 1985; Landingham et al., 1983 и другие), венозное давление в синусах с увеличением внутричерепного давления остается постоянным. Другие исследователи (Пастер Э., 1977; Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С. 1986; Love, Leslie, 1984 и другие) сообщают, что с повышением давления ЦСЖ давление в синусах имеет тенденцию к увеличению.

Langfitt (1969 г.) при раздувании эластичного баллона в черепной полости у собак наблюдал коллапс синусов при достижении уровня внутричерепного давления, близкого к диастолическому.

Martins et al., (1974 г.), наблюдая больных с вторичной внутричерепной гипертензией, одновременно с малоизмененным синусным давлением у одних пациентов отмечали выраженное повышение последнего у других. Иногда синусограммы показывали частичный коллапс синусов, более выраженный у пациентов с измененным синусным давлением.

Small и соавт. (1960 г.), исследуя на собаках и обезьянах зависимость между внутричерепным давлением и давлением в различных отделах венозной системы мозга, установили, что давление в корковых венах при повышении ликворного давления постоянно оставалось выше внутричерепного давления на 4-18 мм рт.ст. Продвижение катетера через кортикальную вену в лауну и синусы выявило падение давления 1-2 мм проксимальнее места соединения лауны с синусом. Разноречивость приведенных литературных данных говорит о сложности взаимоотношений ликворной и венозной систем в краниальной полости и указывает на необходимость ее дальнейшего изучения.

Давно привлекает внимание исследователей зависимость между артериальным и внутричерепным давлением. В связи с тем, что стенки артерии мозга обладают определенной упругостью и имеют собственный тонус, однонаправленные изменения артериального давления в меньшей степени сказываются на ликворном давлении (Красильников В.Г., Артемьева А.Н., 1985; Бредбери, 1983). Дополнительным фактором, препятствующим прямому

влиянию артериального давления на внутричерепное, является система ауторегуляции церебрального кровотока (Москоленко Ю.Е. и соавт., 1983, 1983; Zwetnov, 1975).

Значительное количество публикаций посвящено изучению зависимости внутричерепного давления от мозгового кровотока. Так, повышение или снижение внутричерепного давления влияет на перфузионное давление, которое определяется разницей артериального и ликворного давления (Пастер Э., 1977; Zwetnov, 1975). В определенных пределах изменение перфузионного давления не влечет за собой снижение мозгового кровотока. При высоких уровнях внутричерепного давления мозговой кровоток поддерживается максимальным расширением сосудов и компенсаторным повышением общего артериального давления, получившего название реакции Кушинга (Cushing, 1901, 1903), который впервые описал это явление еще в начале XX века. В последующем подобные данные были получены и другими исследователями (Hammer et al., 1974; Rasis et al., 1979 и другие).

Несмотря на большое количество отечественных и зарубежных публикаций, недостаточно изученными остаются особенности изменения ликвородинамики в связи с колебаниями дыхательного ритма, во время применения анестезирующих средств, с изменением положения тела.

Хорошо известно колебание ликвора во время дыхания. При этом амплитуда колебания ликворного давления в связи с дыхательными движениями, по данным различных авторов, составляет 10-60 мм вод.ст. Среди исследователей нет единого мнения относительно места образования дыхательных волн ликворного давления. Считается, что причина дыхательных волн – в колебаниях артериального или венозного давления (Белехова М.Г., 1958; Hamer et al., 1974 и другие).

Нагель К.К. (1889 г.) отмечал зависимость ликворного давления от преобладания брюшного или грудного дыхания. Более точным представляется подход Москаленко Ю.Е. и соавт. (1971 г.), которые считают, что следствием образования дыхательных волн в системе внутричерепной гемодинамики является участие в едином механизме многочисленных и разнонаправленных компонентов. На основании своих экспериментов на кошках и собаках с одновременной регистрацией дыхательных волн внутричерепного и плеврального давления авторы считают, что дыхательные волны внутричерепного давления в обычных условиях формируются главным образом под влиянием дыхательных колебаний давления в плевральной полости, передающихся на полые вены в грудной клетке и изменяющих кровенаполнение венозных сплетений головного мозга. Дыхательные колебания внутричерепного давления сопровождаются перетоками ЦСЖ между полостями черепа и позвоночника. Отношения между величинами дыхательных изменений кровенаполнения полости черепа и внутричерепного давления обратно пропорциональны скоростям изменения давления в плевральной полости вследствие ограниченности объемной скорости перетока ЦСЖ. Дыхательные волны артериального давления (АД) и давления в нижней полой вене в нормальных условиях существенно не влияют на направление

дыхательных колебаний в полости черепа, но могут влиять на их величину и форму [31, 32, 33, 34, 35].

Часто повышение внутричерепного давления при черепно-мозговых травмах, субарахноидальных кровоизлияниях, менингитах, опухолях и т.д. сопровождается периодическим дыханием (Сергиенко Т.М., 1963; Попова Л.М., 1983 и другие). В некоторых сообщениях (Рашмер Р., 1981) возникновение внутричерепной гипертензии на фоне сердечно-дыхательной недостаточности определяется как отдельный вид «дыхательной энцефалопатии».

Вирозуб И.Д., Бараненко А.Б. (1982 г.) наблюдали при гипервентиляции некоторое снижение повышенного эпидурального давления у больных с органическими поражениями головного мозга.

Повышение ликворного давления при гиповентиляции и снижение при гипервентиляции у собак также наблюдали Schettini et al. (1972).

Smith et al. (1974) после своих экспериментов на щенках пришли к выводу, что при гипоксии, вызванной вдыханием 5% CO₂, происходит снижение выработки ликвора на 1/3 по сравнению с исходной.

Marx et al. (1973) в опытах на собаках определяли внутрижелудочковое давление при ингаляции 5% CO₂ и снижении концентрации O₂ во вдыхаемом воздухе до 10%. В обоих случаях экспериментаторы наблюдали повышение внутричерепного давления, при этом увеличение объема внутричерепной жидкости при гипоксии значительно превышало ее резорбцию.

Namer et al. (1974) обращает внимание на увеличение градиента давления между ликвором и сагиттальным синусом, которое у человека при нормокапнии и нормооксии не превышает 3 мм рт.ст. По данным Hildebrand, Lorens (1983), для достижения искусственного повышения внутричерепного давления у животных с гипервентиляцией требовалось значительно больше времени, чем при спонтанном дыхании.

Немаловажной проблемой для исследователей остается выяснение причин повышения внутричерепного давления при применении некоторых анестезирующих веществ. Актуальность этой проблемы продиктована широким распространением общей анестезии в клинической практике, особенно во время применения ее у больных с декомпенсированным состоянием цереброспинальной системы (травмы головы, внутричерепные опухоли, сосудистые заболевания головного мозга и т.д.). У таких больных дополнительное повышение внутричерепного давления (ВЧД), обусловленное наркозом, может вызвать угрожающее состояние для жизни из-за дислокации мозга (Jennet et al., 1969 и другие).

Одним из анестетиков, повышающих ВЧД, является закись азота (Бунятян А.А., 1982; Sakabe et al., 1983 и другие).

Soidman, Eger (1965) механизм увеличения давления ЦСЖ во время вентрикулографии с инъекцией воздуха под наркозом закисью азота объясняют высокой степенью растворимостью в крови закиси азота, в результате чего в желудочки мозга молекул закиси азота поступает больше, чем выходит из него молекул азота.

Столкарц И.З. (1983) наблюдал повышение ВЧД во время применения закиси азота у больных с опухолями головного мозга, которое с введением тиопентал-натрия снижалось на 20-34%, а с инъекцией седуксена – на 32-42%. Значительное снижение давления спинномозговой жидкости после введения седуксена автор объясняет уменьшение мозгового кровотока.

Имеются мнения, что увеличение интракраниального давления после введения анестезирующих средств может быть результатом не обнаруженной клиническим путем гиперкапнии. Однако попытки снизить у больных возникшее под действием фторотана высокое ВЧД искусственной вентиляцией в режиме гипервентиляции не привели к желаемому эффекту.

Интересные эксперименты были проведены Mann et al., (1980), которые во время анестезии крыс кетамин и энфлюраном наряду с повышением ВЧД отмечали повышение сопротивления оттоку ликвора, а также увеличение скорости продукции ЦСЖ у животных под энфлюрановым наркозом. Повышение сопротивления резорбции авторы объясняют изменением конфигурации мембранного протеина в клетках, покрывающих арахноидальные ворсинки, а увеличение образования ликвора при ингаляции энфлюрана – уменьшением симпатического тонуса в хориоидальных сплетениях [36, 37, 38, 39, 40].

Исследованиями, проведенными главным образом в конце XX века, показано, что внутричерепная гипертензия практически может проявляться в ходе всех известных заболеваний (неврологических, эндокринных, отоларингологических, внутренних и т.д.), однако чаще всего она возникает при субарахноидальных кровоизлияниях и менингитах. Повышение ВЧД при этих состояниях в основном связывают с блокадой путем оттока форменными элементами, продуктами распада, высокомолекулярными белками. Наряду с этими мнениями в некоторых экспериментальных работах показана возможность прохождения форменных элементов (эритроцитов) через паутинную оболочку мозга.

Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С., 1980; Welch, Friedman, 1960; Butler et al., 1983 на основании своих экспериментов высказываются о возможности расширения путей оттока в зависимости от ВЧД. Вместе с тем имеются исследования, где приводятся сведения о постоянстве размеров ликвороносных путей. Кроме того, по данным Барон М.А. и Майоровой Н.А. (1982), при длительной внутричерепной гипертензии в паутинной оболочке над ликвороносными каналами формируются дополнительные отверстия, через которые осуществляется повышенный отток ликвора.

Постоянно привлекают исследователей биофизические аспекты соотношения объемов и давлений жидких сред – артериальной, венозной крови и ликвора – в условиях ригидной полости черепа и их регуляторные механизмы при изменении положения тела. Потребность в этих исследованиях была продиктована необходимостью выбора положения больного с учетом состояния мозгового кровообращения при нейрохирургических операциях на головном мозге, а также для прогнозирования исхода заболевания после черепно-мозговых травм.

Kenning et al. (1981) для лечения повышенного ВЧД наряду с медикаментозным лечением предлагают использовать подъем головы и туловища на 45° и 90°.

Большие успехи предполагали в выяснении механизмов регуляции гемодинамики при изменении положении тела многие исследователи. Однако взаимоотношение ликворной системы и мозгового кровообращения при этом остаются недостаточно изученными.

Первые эксперименты по изменению положения тела с регистрацией ликворного давления и данных гемодинамики проведены на собаках в 1929 году Уидом (Weed) для проверки «доктрины Монро-Келли», по которой заключенные в ригидную полость черепа мозг и кровь несжимаемы, а общий объем крови во внутричерепной полости должен оставаться неизменным при всех условиях. По данным автора, при повороте животного головой вниз ликворное давление в затылочной цистерне поднималось на 104,9 мм вод.ст. (крайние значения 64 и 167 мм вод.ст.), при повороте хвостом вниз наблюдалось снижение на 74,3 мм вод.ст. (60-85 мм вод.ст.); в горизонтальном положении давление ЦСЖ составляло 125 мм вод.ст.

С применением антиортостаза, в конце XX столетия, в качестве моделирования состояния невесомости опубликован ряд интересных работ, рассматривающих гемо- и ликвородинамические сдвиги и механизмы их регуляции в этом положении.

Федоров Б.М., Себекина Т.В. (1982), останавливаясь на работах, отражающих особенности гемодинамики в космических полетах и при ее моделировании, приводят свои данные, полученные в опытах на здоровых собаках. При продолжительном антиортостатическом воздействии под углом -90° у животных возрастал тонус сосудов бассейна сонной артерии, увеличивались венозное давление в яремной вене, ликворное давление в полости IV желудочка головного мозга. Все эти факторы, по мнению авторов, в антиортостазе представляют особую опасность, создавая условия для отека мозга.

Соколов В.И. (1985), исследуя у 16 здоровых мужчин, методом реоэнцефалографии мозговое кровообращение и методом эховентрикулографии – реакцию желудочковой системы мозга при антиортостатическом воздействии, на фоне перераспределения жидких сред организма в краниальном направлении, выявил сдвиги в системе мозговой гемодинамики, а также и желудочковой системе, которые у ряда лиц проявились развитием синдрома ликворной гипертензии [41, 42].

С прогрессивным освоением космического пространства, увеличением длительности полетов все больше уделяется внимание патологическим процессам, которые могут возникнуть при аварийных ситуациях, травматических повреждениях, экзогенных интоксикациях. Разрабатываются проблемы оказания первой и специальной помощи в условиях невесомости. В связи с этим знание особенностей гемо- и ликвородинамики в этих условиях является актуальным.

Из сообщения Москаленко Ю.Е. (1983) следует, что при гравитационных воздействиях структурно-функциональную устойчивость системы внутричерепного кровообращения обеспечивают специальные механизмы, выработанные в процессе эволюции для поддержания кровоснабжения органов ЦНС в ответ на воздействие механических факторов внешней среды. В основе указанных механизмов кроме специфической биофизической структуры системы внутричерепного кровоизлияния, основанной на взаимосвязи жидких сред в полости черепа, участвуют три взаимодействующих регуляторных контура – миогенный, метаболический, нейрогенный, – обеспечивающих независимость кровоснабжения головного мозга от сдвигов показателей системной гемодинамики [43, 44, 45].

На основании изучения значительного литературного материала можно представить насколько сложны процессы физиологической регуляции ликвородинамики и их сдвиги при различных состояниях организма, а их объяснение требует комплексных многоплановых исследований с учетом гемодинамических, дыхательных и других показателей.

Частыми причинами возникновения энцефалопатии является интоксикация различными химическими веществами. Одним из которых является свинцовое отравление.

Развитие народного хозяйства неуклонно ведет к росту добычи и производства свинца, в связи с чем увеличивается число лиц, контактирующих с этим высокотоксичным ксенобиотиком. Улучшение условий труда, соблюдение техники безопасности, гигиенические мероприятия значительно снизили случаи свинцовых отравлений. Однако несмотря на достигнутые успехи, частота отравления свинцом среди профессиональных заболеваний остается высокой (Сорокина Е.С. и соавт., 1980; Атчабаров Б.А., 1966 и другие). Поэтому выяснение патофизиологических механизмов свинцовой интоксикации остается важной задачей практического здравоохранения. Актуальность этой проблемы объясняется также постепенным накоплением свинца в окружающей среде вследствие загрязнения воздуха, водоемов промышленными отходами [46, 47, 48].

Являясь политропным ядом, свинец действует непосредственно на все ткани, в том числе на центральную и периферическую нервную систему (Атчабаров Б.А., Горовцова Т.А., 1971; Manaffey, 1984 и другие). Политропность свинца отчасти является результатом его действия на обменные процессы в клеточных структурах органов (Макашев К.К., 1975; Hertz et al., 1981 и другие).

Возникновение свинцовой интоксикации сопровождается общей слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, расстройством сна, отсутствием аппетита, чувством страха, нарушением памяти, эмоциональной настроенности, изменением вегетативной системы, застойными дисками зрительных нервов. Весь этот симптомокомплекс (в том или ином сочетании) протекает в форме тяжелой энцефалопатии (Атчабаров Б.А., 1966; Зорина Л.А. и соавт., 1979).

Немаловажную роль в возникновении симптомов энцефалопатии играет состояние систем, обеспечивающих нормальное функционирование ЦНС. Одним из таких факторов является ВЧД, которое в церебральной полости в результате постоянной продукции и резорбции ликвора поддерживается на определенном уровне. При возникновении свинцовой интоксикации это состояние, возможно, изменяется. Так, Фурсов В.И. и соавт. (1984) наблюдал двенадцать случаев свинцовой энцефалопатии, сопровождавшихся головной болью, заторможенностью психики, общей гипокинезией, сонливостью, эпилептиформными припадками, которые автор связывает с ликворной гипертензией [49, 50, 51].

Гаспарян С.С. (1983) считает, что отравление свинцом может протекать в форме «свинцовой менингопатии», сопровождающейся головной болью, бессонницей, нарушением памяти, болезненными судорогами в ногах, положительными симптомами Кернига и Брудзинского, повышение давления спинномозговой жидкости.

Повышенное ликворное давление у больных при энцефалопатии, вызванное свинцовым отравлением, описано в работе Атчабарова Б.А. (1966). В более поздних экспериментальных исследованиях на собаках Атчабаров Б.А. и Горовцова Т.А. (1971) наблюдали повышение ВЧД в динамике свинцового отравления.

Определенный интерес представляют работы Бегалиевой Г.Х. (1970) по изучению офтальмотонуса при свинцовой интоксикации. Развитие глазной системы и мозга происходит из одной эктодермальной трубки. Из данных, полученных автором, следует, что офтальмотонус в зависимости от продолжительности болезни имеет фазовый характер: в начальной стадии – тенденция к понижению, а в более выраженных стадиях он повышается.

Ранее уже было указано, что причиной возникновения внутричерепной гипертензии может быть увеличение массы самого мозга, увеличение его кровенаполнения, а также нарушение процессов ликвородинамики (чрезмерная продукция ликвора или нарушение его резорбции) либо различные сочетания перечисленных факторов.

Ряд авторов при морфологическом исследовании животных и людей, погибших от свинцовой энцефалопатии, находили отек мозга. При отеке и набухании мозга увеличивается его объем и возникает внутричерепная гипертензия. Правда, другие исследователи в ряде случаев при выраженном отеке головного мозга не находили повышения ВЧД. На основании вышесказанного повышение ликворного давления при сатурнизме (плюмбизме) нельзя объяснить только отеком мозга.

Полное представление о ликворной системе невозможно получить без учета гемодинамических показателей, так как в краниоспинальной полости эти две системы тесно взаимосвязаны и играют существенную роль в обеспечении оптимального ВЧД. При свинцовой интоксикации, как известно, происходят выраженные изменения в сосудистой системе, проявляющиеся гипер- или гипотензивными реакциями. Однако в отношении преобладания гипер- или гипотензивных процессов в сосудистом тоне мнения авторов разноречивы.

Исследования Атчабарова Б.А. (1966), который на большом материале обследованных рабочих свинцового завода установил фазовый характер гипер- и гипотонии в зависимости от степени интоксикации. Как и Сатпаева Х.К. и соавт. (1984) и Скипина Е.Г. и соавт. (1984) в экспериментах на собаках с внутривенным введением уксуснокислого свинца наблюдали разнонаправленные сосудистые реакции.

О состоянии венозного давления при свинцовой патологии публикаций относительно мало. Так, Сабденова Ш.С. (1960) отмечали повышение венозного давления в зависимости от степени тяжести интоксикации. Евстигнеев В.В. и Семак А.Е. (1974) считали, что у больных с кишечной коликой часто можно обнаружить как венозную гипертонию, так и гипотонию.

Атчабаров Б.А. сообщал, что наиболее характерной для свинцовой интоксикации является венозная гипертония, прямо зависящая от степени отравления. Однако Снегова Г.В. (1969) высказывала сомнение в правомерности оценки тонуса сосудистой системы по венозному давлению. В связи с особенностями мозгового кровообращения особый интерес представляют исследования гемодинамики непосредственно в черепной полости.

Федотов Н.А. (1979), обследовав с помощью РЭГ 71 человека (из них 39 со свинцового завода и 32 практически здоровых, в возрасте от 20 до 45 лет, со стажем работы 5-20 лет), указывает на повышение венозного давления и затруднение оттока крови из полости черепа у контактирующих со свинцом. Сосудистая реакция на угольную кислоту у лиц со свинцового завода была значительно ниже, чем в контрольной группе, последнее автор связывает с понижением рефлекторной возбудимости сосудодвигательного центра и тормозной реакцией при воздействии свинца на организм.

Дробот В.И. и соавт. (1979) при реоэнцефалографических исследованиях больных с хроническим сатурнизмом (плюмбизмом) в 45,2% установили изменение интенсивности пульсового кровенаполнения мозга в основном в сторону его увеличения. Они отмечают также нарушение венозного оттока из полости черепа, которое наблюдалось не только у больных с избыточным систолическим кровенаполнением, но и у 11 больных с не измененным, по данным реографии, тонусом церебральных артерий.

Тимофеева Н.Т. (1982) при воздействии свинца, нормальную РЭГ отмечала у 8 человек из 38 обследованных. У 9 человек РЭГ указывала на явления сосудистой дистонии, кровенаполнение сосудов головного мозга оставалось в пределах нормальных величин. У 11 обследованных наблюдались повышение тонуса сосудов головного мозга различной степени выраженности, снижение величины кровенаполнения. У 10 человек на РЭГ были обнаружены признаки снижения тонуса головного мозга, у 4 появлялась венозная волна, свидетельствующая об нарушении оттока крови из артерии в вены. На основании качественного и количественного анализов показателей РЭГ у рабочих свинцовых заводов с различным содержанием уровня свинца в крови Садыков Ж.А. и соавт. (1983) делают вывод, что нарушение вегетативно-сосудистой регуляции у контактирующих со свинцом протекает фазно: при

содержании свинца в крови до 40 мкг% имеется тенденция к снижению пульсового кровенаполнения сосудов головного мозга и их гипотонии, при увеличении свинца до 70 мкг% наблюдается увеличение кровенаполнения и повышение тонуса сосудов, а при более 80 мкг% на фоне нарастания признаков дистонии церебральных сосудов и затрудненного венозного оттока вновь отмечается тенденция к уменьшению пульсового кровенаполнения мозговых сосудов и их гипотонии [52, 53].

6. Характеристики сопряженных изменений объемов артериальной, венозной крови и спинномозговой жидкости в закрытой полости черепа

Взаимосвязи давлений артериальной, венозной крови и ликвора и соответствующих изменений объемов этих сред в условиях закрытой полости черепа посвящено много работ. Большинство исследователей не находило параллели между установившимися уровнями системного артериального и ликворного давления. Быстрое и значительное повышение или снижение АД вызывало неодинаковые, но однонаправленные изменения ликворного давления. В то же время любые изменения венозного давления тотчас же приводили к равнозначным сдвигам в ликворном давлении. В исследованиях, где одновременно регистрировались ликворное, артериальное и венозное давления, было обнаружено гораздо более тесная корреляция между изменениями венозного и ликворного, чем артериального и ликворного давления. Как видно из работ, конечный результат – изменение ликворного давления – определялся приращением объема крови в краниоспинальной полости и ее суммарной эластичностью.

Данное заключение следует из наблюдений с первичным повышением или снижением ликворного давления, достигавшимися путем введения или удаления спинномозговой жидкости у животных, а также из клинических наблюдений над больными с нарушениями ликвородинамики. В этих условиях давление крови в тонкостенных, погруженных в ликвор и не обладающих выраженными собственным тонусом вен мозга тесно коррелирует с вызываемыми внешними факторами колебаниями ликворного давления. Давление в крови в артериях мозга, стенки которых обладают значительной упругостью, слабо коррелирует с изменениями ликворного давления.

Много исследований посвящено изучению зависимости ликворного давления от состояния тонуса сосудов мозга. Было найдено, что снижение тонуса сосудов под действием таких агентов, как CO₂, амилнитрит, папаверин и т.д., приводит к росту ликворного давления, а повышение тонуса при вдыхании кислорода – к его снижению. Таким образом, тонус мозговых сосудов, непосредственно влияя на кровенаполнение полости черепа, влияет на ликворное давление. Последнее в свою очередь может изменить просвет, а следовательно, и сопротивление сосудов мозга. В ответ на увеличение ликворного давления вены и артерии мозга в разной степени меняют свой объем. Прежде всего сжимаются пиальные вены у мест их впадения в синусы, а если ликворное давление достигнет величины систолического АД, может

произойти спадение артериол и даже сосудов Виллизиева круга. На первичное значительное снижение ликворного давления – ниже 60-40 мм вод.ст. отвечают также прежде всего вены мозга: они пассивно максимально расширяются (Wolff, 1936; Hemmer, 1960). Это обстоятельство важно для понимания механизмов внутричерепной гемодинамики, особенно если учесть, что критическое значение трансмурального давления, вызывающее коллабирование вен, сравнительно невелико [54, 55, 56].

Действительно, для эластических тонкостенных трубок, какими являются вены мозга, критическая величина давления, при котором вены теряют устойчивость, зависит от соотношения толщины стенки к радиусу (h/r) и модуля упругости стенки сосуда E . расчет показывает, что в случаях даже небольшого преобладания наружного давления над внутренним (порядка 0.2-0.5 мм рт.ст.) в венах с реальным соотношением толщины стенки к радиусу ($h/r=0.05-0.15$) происходит потеря ими устойчивости и резкое изменение их просвета [57].

Венозная система мозга представляет собой разветвленную и разнокалиберную сосудистую сеть. Приравнивание давления во всех звеньях венозной системы мозга к ликворному давлению, как это упрощено принимается некоторыми исследователями, означало бы отсутствие градиента давления в ней, а следовательно, и силы, обеспечивающей движение крови в венах мозга. В действительности связь между венозным и ликворным давлениями, нельзя считать жесткой. Так, во внутричерепных синусах, защищенных малораствяжимой твердой мозговой оболочкой, давление крови всегда меньше ликворного в отличие от мозговых вен, где давление всегда несколько выше ликворного.

Как известно, при первичном повышении ликворного давления не происходит увеличения давления во внутричерепных яремных венах, предполагают существование некоторого гидродинамического сопротивления, которое обуславливает различие в давлениях между внутри- и внечерепными венами. Такое сопротивление может быть локализовано в области яремного отверстия черепа, непосредственно перед местом впадения сигмовидного синуса в расширение яремной вены, расположен вклинивающийся в венозное русло костный выступ. Луковица яремной вены служит своеобразной «водоворотной камерой», в который входящий поток жидкости имеет гораздо большее давление, чем исходящий поток.

Это анатомическое образование, по-видимому выполняет роль своеобразного механизма, позволяющего поддерживать давление в пределах только внутричерепной венозной системы и тем способствовать оттоку крови из черепа в систему экстракраниальных вен в условиях изменяющегося системного венозного давления. Однако этот механизм не имеет обратного действия, и повышение давления в яремных венах, превышающее давление крови в синусах мозга, немедленно передается в полость черепа, что происходит, например, при пробе Квекенштедта.

Большой интерес для уточнения сил, определяющих уровень ВЧД и его колебаний, представляют экспериментальные данные, полученные при

воздействиях, направлено изменяющих объем одного или нескольких компонентов внутричерепного содержимого. К таким воздействиям относятся, в частности, введение гипертонических растворов, например мочевины. При этом происходят одновременно как уменьшение объема мозга за счет его дегидратации, так и рост венозного кровенаполнения полости черепа вследствие нарастания гиперволемии и роста центрального венозного давления, причем соотношение между этими процессами зависит от доз и скоростей вводимого препарата.

Введение умеренных доз гипертонического раствора с небольшой скоростью вызывает снижение ВЧД в среднем на 33% от исходного уровня вследствие дегидратации головного мозга и уменьшения его объема. При введении больших доз препарата с высокой скоростью отмечается повышение ВЧД в среднем на 60% уже на первых минутах введения, когда дегидратирующий эффект ещё не мог проявиться в полной мере. Это повышение можно объяснить тем, что несмотря на большую степень дегидратации мозга, в ещё большей степени растет кровенаполнение полости черепа вслед за ростом венозного давления. Приведенные факты ещё раз подтверждают зависимость изменений уровня ВЧД в первую очередь от суммы объемов мозга, ЦСЖ и крови, заполняющих полость черепа.

Весьма информативным могут быть результаты полученные при изменении положения тела в вертикальной плоскости на угол 45°. В этом случае происходит изменение как уровней кровенаполнения полости черепа, так и ВЧД в зависимости от величины и направления ортостатической нагрузки. Ведущую роль при этом играют изменения венозного кровенаполнения полости черепа. Об этом свидетельствуют исследования с регистрацией давления в различных точках сосудистой и ликворной систем при изменении положения тела в вертикальной плоскости (таблица 2).

В краниальной или каудальном отделах единой субарахноидальной полости при действии таких нагрузок давление может стать отрицательным, но степень снижения ликворного давления значительно меньше величины действующего гидростатического столба. В то же время степень повышения ликворного давления на противоположных концах субарахноидального пространства соответствует величине гидростатического столба. Повышение давления в правом предсердии при отрицательной нагрузке и его снижение при положительной нагрузке говорит о том, что гидростатический индифферентная точка сосудистой системы находится каудальнее сердца – в области диафрагмы. АД в меньшей степени реагирует на небольшие продольные нагрузки; ударное давление левого желудочка (следовательно, и его ударный объем) не изменяется при отрицательной и несколько уменьшается при положительной нагрузке. Проведенная одновременно регистрация артериального, венозного и ликворного давлений при пробе Стуккея показала, что на ВЧД в этих условиях основное влияние оказывает возрастание давления в системе нижней поллой вены.

Эти факты ещё раз подтверждают высказанное выше положение о том, что венозное давление играет гораздо большую роль в подъеме и снижения ВЧД, чем АД.

Однако вследствие больших компенсаторных объемов венозных сплетений спинальной полости только значительный рост давления крови в нижней полой вене способен отразиться на ликворном давлении.

Таблица 2 – Изменения давлений в сосудистой и ликворной системах при поворотах тела в вертикальной плоскости (средние величины из 12 опытов на кошках)

| Давление, в мм рт.ст. | Поворот тела на 45° | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| | головой вниз | головой вверх |
| Ликворное: | | |
| - внутричерепное | 9,6±0,9 | -7,1±0,8 |
| - люмбальное | -10,4±1,5 | 9,3±1,1 |
| В полых венах: | | |
| - нижняя (брюшной отдел) | 2,7±0,8 | 12,8±1,2 |
| - верхняя (у правого предсердия) | 2,3±0,3 | -1,2±0,2 |
| Артериальное (в бедренной артерии): | | |
| - систолическое | -10,0±2,2 | -7,0±2,1 |
| - диастолическое | -9,7±4,1 | -11,0±2,4 |

Таким образом, комплекс факторов, определяющих уровень и колебания ВЧД, сводится, как предсказывается на основании биофизической структуры системы мозгового кровообращения, к тому, насколько эти факторы изменяют соотношение между объемами компонентов, заполняющих краниоспинальную полость. При этом именно изменения их суммарного объема и обуславливают сдвиги ликворного давления. Однако жесткой эту корреляцию назвать нельзя, поскольку она зависит от временного фактора. Так, при кратковременных воздействиях существенную роль будет играть ограниченность объемной скорости перетока ликвора между черепной и спинальной полостями, а при длительных воздействиях – изменение скоростей секреции и резорбции ликвора. Вряд ли является правильной такая постановка вопроса, которая нацеливает на поиск взаимосвязи между динамикой ликворного давления и каким-либо одним фактором, влияющим на внутричерепную гемодинамику. Однозначный ответ получить в таком случае трудно. Это подтверждается значительным объемом известных в литературе противоречивых данных о механизмах формирования ликворного давления. Все приведенные выше данные указывают на наличие тесного взаимодействия артериальной, венозной и ликворной систем, взаимосвязи их объемов и давлений в них, что определяет возможность компенсации увеличения объема артериальной системы головного мозга как за счет оттока ЦСЖ в полость позвоночника, так и за счет оттока венозной крови из внутричерепных вен.

Перераспределение между объемами артериальной и венозной крови в полости черепа может наблюдаться в первую очередь в случаях быстрых

изменений давления крови в артериях мозга или их тонуса. Так, например, во время каждого сердечного цикла у человека в сосудистую систему головного мозга поступает 12-15 мл крови. Казалось бы, компенсация этого добавочного объема крови может произойти за счет ускорения продвижения крови по сосудистому руслу, однако это не было подтверждено прямыми наблюдениями над кровотоком в мелких сосудах мозга и капиллярах. В то же время известно, что отток крови по венам черепа имеет пульсирующий характер, причем пульсация давления наблюдается в окклюзированной краниальной отрезке внутренней яремной вены. Отсутствие пульсаций скорости кровотока в мелких сосудах мозга, с одной стороны, и наличие пульсаций в краниальных отрезках яремных вен, с другой – дают основание предположить, что передаточным звеном между артериальным и венозными сосудами в закрытой полости черепа служит гидравлический механизм с участием ЦСЖ, при помощи которого увеличенный объем артериальной крови вытесняет из черепа равный объем венозной крови.

Проведение эксперимента сопряжено со значительными техническими трудностями, и имеет много сложностей в интерпретации результатов, так как нужно учитывать динамику нескольких изменяющихся показателей. Поэтому исследователями использовался метод математического моделирования.

На вход модели подавались различные значения артериального и венозного давлений и оценивалось их влияние на кровенаполнение, ВЧД и объемные характеристики артериальной и венозной систем. Анализ модели прежде всего показал, что при изменении АД (p_{ac}) в пределах 40-120 мм рт.ст. приращение артериального объема (w_{ac}) составляло незначительную величину (около 0,25 мл) и практически не оказывало влияния на давление ликвора.

В отличие от артериального венозный объем зависит от абсолютных величин и артериального, и венозного давлений. Однако изменения венозного давления более значительно меняют венозный объем по сравнению с изменением АД. Так, при $p_{ac}=40$ мм рт.ст. и изменении p_{vj} от 0 до 20 мм рт.ст. изменения w_{vc} составляют 1,7 мл, а при $p_{ac}=160$ мм рт.ст. и тех же пределах изменения p_{vj} они равны 1,6 мл. Данные цифры, являющиеся результатом моделирования, представляют собой величины, относящиеся только к данной конкретной упрощенной модели. Они характеризуют средние значения показателей, полученных в экспериментах на собаках (вес тела 8-10 кг, вес мозга около 100 г). Их следует воспринимать как данные, которые помогают ориентироваться в порядке рассматриваемых величин, а также оценить характер и выраженность нелинейностей рассматриваемых зависимостей.

Влияние АД на венозный объем более значительно при больших величинах венозного давления. Так, при $p_{vj}=0$ и $40 \leq p_{ac} \leq 160$ мм рт.ст. изменение w_{vc} составляет 0,10 мл, в то время как при $p_{vj}=20$ мм рт.ст. и тех же пределах изменения оно в два раза больше (0,22 мл).

Величина венозного объема непосредственно определяется, разностью венозного и ликворного давлений, а последнее в свою очередь зависит от общего кровенаполнения полости черепа. По результатам моделирования даны зависимость кровенаполнения полости черепа от уровней артериального и

венозного давлений на входе сосудистых стволов в полость черепа. Видно, что при $p_{vj}=0$ мм рт.ст. и росте p_{ac} от 40 до 160 мм рт.ст. кровенаполнение полости черепа увеличивается на 0,14 мл. Однако при этом артериальный объем возрастает на 0,25 мл, а венозный уменьшается на 0,10 мл. Следовательно, приращение артериального объема частично было скомпенсировано уменьшением венозного объема, а так как компенсация была неполной, то должно было повыситься давление ЦСЖ в полости черепа. Следует при этом отметить, что изменения венозного давления по сравнению с артериальным оказывают, существенно большее влияние на давление ЦСЖ.

Биофизический механизм этого явления заключается, в том, что поперечник артерий вследствие высокого внутреннего давления всегда близок к кругу и увеличение объема артерий связано с растяжением сосудистой стенки, тогда как изменение объема вен из-за низкого внутреннего давления связано с изменением их формы. Последнее требует приложения значительно меньшего усилия по сравнению с тем, которое необходимо для растяжения сосудистой стенки, что действительно можно наблюдать. При $p_{vj}=0$ и изменения p_{ac} в пределах $40 \div 160$ мм рт.ст. p_{lc} увеличивается от 0,45 до 2,2 мм рт.ст. [58, 59]

Таким образом, на основании приведенных данных, а также результатов моделирования, можно заключить, что при различных изменениях артериального и венозного давлений при входе сосудистых стволов в полость черепа в системе внутричерепного кровообращения происходят сложные взаимосвязанные гемодинамические процессы. В этих процессах существенную роль играют такие факторы, как ВЧД, меняющееся гидравлическое сопротивление, объемная скорость кровотока и многие другие переменные. Одним из следствий этих процессов является возможность компенсации увеличений объема артерий мозга за счет сжатия мозговых вен и перетока части ЦСЖ из полости черепа в полость позвоночника.

7. О связи интенсивности мозгового кровотока с соотношением объемов крови и ликвора в полости черепа

Кровоток в любом органе, в том числе и мозговой кровоток, зависит от двух параметров – перфузионного давления и сосудистого сопротивления. Сопротивление сосудистого русла головного мозга определяется сечением сосудов, причинами изменения которых могут быть либо пассивные колебания трансмурального давления, либо активные сокращения гладких мышц сосудистой стенки. Экспериментально установлено, что влияние относительно равнозначных изменений артериального, венозного и ликворного давлений неодинаково сказывается на интенсивности мозгового кровотока. Так, мозговой кровоток зависит от колебаний АД, и резкое снижение мозгового кровотока происходит при его падении до 40-50 мм рт.ст. В то же время известно, что снижение объемной скорости кровотока в мозгу происходит при возрастании ликворного давления до 350-450 мм вод.ст. и выше.

Всякое повышение ВЧД ведет к уменьшению мозгового кровотока. Наблюдения над связью артериального, венозного и ликворного давлений позволили ряду исследователей высказать мнение о том, что при изменении мозгового кровотока в том же направлении изменяется и ВЧД. Однако детальный анализ одновременных колебаний артериального, венозного и ликворного давлений вместе с учетом уровня мозгового кровотока показали, что увеличение или уменьшение мозгового кровотока только тогда повысит или снизит уровень ВЧД, когда возрастет или снизится суммарный объем крови в сосудах мозга [60].

Интенсивность мозгового кровотока, как это следует из биофизической структуры мозгового кровообращения, является итоговым результатом тесного взаимодействия всех переменных в указанной системе, поэтому трудно выявить влияние каждой конкретной переменной в отдельности на данный показатель.

Выход из создавшегося положения может быть найден путем использования метода моделирования, допускающего возможность направленного устранения связей между переменными и наблюдения за поведением модели в таких необычных условиях. Учитывая сложность взаимосвязи ликворного давления и состояния мозговых сосудов, с одной стороны, и интенсивности мозгового кровотока – с другой, целесообразно в дальнейшем давление ликвора считать одним из независимых «входов» модели и дополнительно ввести еще один «вход» - переменный тонус группы резистивных сосудов. Данный показатель влияет на средний радиус сосудов при неизменном трансмуральном давлении и, таким образом, производит эффект, эквивалентный действию регуляторных механизмов в реальной системе.

На такой модели изучалась взаимосвязь артериального, ликворного, венозного давлений, а также выяснялась зависимость между радиусом резистивных сосудов и такими параметрами системы внутричерепного кровообращения, как объемная скорость кровотока и гидравлическое сопротивление сосудистой системы. При исследовании модели на ее входы подавались определенные значения входных переменных и после завершения переходных процессов определялись значения выходных величин.

На графическом рисунке, в результате моделирования, можно показать зависимость объемной скорости мозгового кровотока (q) от уровней артериального (pac) и ликворного (plc) давлений при постоянном уровне венозного давления (pvj). При некоторой средней величине plc (порядка 12 мм рт.ст.) и при изменении pac в пределах 40÷120 мм рт.ст. объемная скорость кровотока (q) меняется в пределах 0.3-1.4 мл/сек., причем эта зависимость строго линейна для всех исследованных значений plc . При малых уровнях pac (40 мм рт.ст.) и при изменении plc от 7 до 12 мм рт.ст. q меняется от 0.4 до 0.3 мл/сек., в то же время при $pac=120$ мм рт.ст. и тех же пределах изменений pac q меняется от 1.5 до 1.4 мл/сек. В обоих случаях при повышении plc от 7.3 до 12 мм рт.ст. происходит лишь небольшое снижение q . Результаты моделирования показывают, что если q весьма мало изменяется при увеличении или

уменьшении plc , то общее гидравлическое сопротивление сосудистой системы (G) претерпевает при этом весьма значительные колебания.

Это означает, что особенности биомеханики рассматриваемой системы уже сами по себе определяют некоторую авторегуляцию кровотока. Для понимания причин, за счет которых происходит столь значительное изменение величины G , следует рассмотреть зависимость величины венозного объема при различных значениях исследуемых показателей. С увеличением plc происходит уменьшение венозного объема wvc , что ведет в свою очередь к увеличению G . Величина wvc в некоторой степени зависит и от величины pac , поскольку повышение pac приводит к увеличению q и, значит, увеличивает давление в венах (P_v). Разница давлений P_v и plc приводит к росту wvc , и это будет иметь место до тех пор, пока давление P_v и plc не сравняются.

Если на «входе» модели создавать уровень plc меньше 7.3 мм рт.ст., то модель уже не придет в устойчивое состояние. В этом случае кровоток падает, хотя гидравлическое сопротивление сосудистой системы уменьшается за счет увеличения венозного объема. Это вызвано тем, что часть притекающей крови идет на увеличение венозного объема, причем скорость указанных процессов нарастает. Если бы отсутствовала регуляция, то при таких соотношениях параметров реальная система внутричерепного кровообращения должна перестать функционировать. Такая неустойчивость модели является следствием того, что в ней не учтены ограниченность эластических свойств венозной системы. В реальной системе этого не наблюдается, поскольку, как следует из зависимости «объем - давление» для вен, имеется резкий перегиб в точке, где сечение вен приобретает форму круга.

График в виде графической фигуры, может показать, как должно меняться давление ликвора для поддержания среднего мозгового кровотока на неизменном уровне при изменении других показателей. Можно видеть, что поддерживать кровоток на уровне 0.4 мл/сек при низких значениях pac не удастся ни при каких величинах plc . Для более высоких значений pac поддержание q на этом же уровне может быть достигнуто повышением plc почти в два раза. Для поддержания q в пределах 1.2 мл/сек при средних значениях pac также требуется значительный подъем plc . На основании приведенных расчетов можно сделать вывод, что стабилизация кровотока за счет изменений ликворного давления может оказаться эффективной при резких отклонениях этих величин от нормы.

Также на графике можно представить зависимость q от величин венозного и ликворного давлений при неизменном радиусе резистивных сосудов и постоянном уровне АД. Тенденция к уменьшению q при увеличении plc сохраняется и при этих условиях, однако, если это давление упадет до нуля, устойчивое состояние системы достигается лишь при малом значении pvc , а при повышенном венозном давлении ликворное давление должно несколько превышать его. Следовательно, граница зоны устойчивого функционирования системы внутричерепного кровообращения зависит от величины венозного давления, а точнее – от его соотношения с ликворным давлением. На предполагаемом графике также можно увидеть увеличение венозного давления

объемная скорость кровотока уменьшается. Это происходит из-за уменьшения перепада между артериальным и венозным давлениями. Гидравлическое же сопротивление сосудистой системы головного мозга (G) при этом меняется лишь в незначительных пределах.

Характер зависимости венозного объема от исследуемых переменных – при низких значениях pv_j , меньших 0.3 мм рт.ст., система оказывается в неустойчивом состоянии. Объем венозной крови мало изменяется при росте plc . Plc должен меняться при изменении pv_j для того, чтобы поддержать на некотором неизменном уровне q . По этим же данным можно определить, как должно меняться pv_j при изменении plc для поддержания постоянного q .

Анализ математической модели позволяет также оценить степень воздействия на изучаемые показатели изменения просвета резистивных сосудов, возникающих в результате возрастания или уменьшения их тонуса, что, очевидно, является результатом деятельности регуляторных механизмов. На модели было показано, что характерной особенностью зависимости объемной скорости кровотока при изменении радиуса этой группы сосудов и при различных уровнях АД, но при фиксированных значениях венозного давления и ликворного давления является их стремление к определенному уровню, при котором дальнейшее увеличение радиуса резистивных сосудов не приводит к существенному увеличению кровотока. Следует отметить, что этот уровень зависит от величины АД. Чем меньше АД, тем раньше прекращается влияние на эффективность мозгового кровотока изменений просвета резистивных сосудов. Это явление легко объясняется путем анализа изменений гидравлического сопротивления G , которое вначале с увеличением радиуса сосудов резко падает, но затем стремится к некоторому устойчивому уровню. При больших значениях величин радиусов резистивных сосудов их гидравлическое сопротивление становится малым и основную долю суммарного сопротивления сосудистой системы головного мозга начинают составлять сопротивления других его отделов. Гидравлическое сопротивление в данном случае, зависит не только от радиуса резистивных сосудов, но и от величины АД. Это объясняется тем, что увеличение АД вызывает растяжение артерий и, следовательно, уменьшение гидравлического сопротивления этого отдела сосудистой системы мозга. Далее, с увеличением АД, а также с увеличением радиуса резистивных сосудов, объем венозной системы головного мозга и объемная скорость кровотока также возрастают. Увеличение q приводит, однако, к росту перепада давлений на венозном участке сосудистой системы мозга. Превышение венозного давления над ликворным ведет к увеличению объема венозной крови, уменьшению гидравлического сопротивления и выравниванию давления в венах и ликворе.

Характерной особенностью поведения рассматриваемой системы является возможность резкого уменьшения венозного объема при некоторых величинах радиуса резистивных сосудов. Это объясняется тем, что уменьшение радиуса резистивных сосудов приводит к перераспределению давлений в сосудистом русле с уменьшением венозного давления. Вследствие того, что ликворное давление становится больше венозного, происходит также

уменьшение и венозного объема, а следовательно, и увеличение гидравлического сопротивления этого отдела сосудистой системы головного мозга. Последнее в свою очередь ведет к дальнейшему уменьшению кровотока, вплоть до его полного прекращения.

Модельные исследования позволяют количественно представить величину изменения просвета резистивных сосудов, необходимую для стабилизации кровотока. Действительно, как следует для поддержания объемной скорости мозгового кровотока порядка 1 мл/сек (т.е. на уровне, близком к нормальному для мозга весом 100 г) при изменении АД в пределах 40÷160 мм рт.ст. необходимо менять средний радиус резистивных сосудов в пределах 100-40 мк. Кровоток на уровне 0.4-0.6 мл/сек удастся сохранить лишь при высоких уровнях АД, а при малых его значениях система попадает в зону неустойчивости. Можно заключить, что для поддержания высокой объемной скорости кровотока радиус резистивных сосудов должен меняться в гораздо больших пределах, чем для поддержания кровотока на меньших уровнях. Это последнее заключение совпадает с выводами, которые были сделаны в свое время Фоггом (Fog, 1938) при изучении реакций пияльных артерий в ответ на изменения АД.

Приведенные выше материалы показывают, таким образом, комплекс зависимостей, которые определяют взаимосвязь основных показателей функционирования системы мозгового кровообращения и следуют из анализа биофизической структуры этой системы. Математическое моделирование показало, во-первых, что связи изучаемых параметров, как правило, определяются нелинейными зависимостями. Затем было обнаружено существование зон неустойчивого функционирования системы при определенных комбинациях величин исследуемых показателей. Важным следствием моделирования является также указание на возможность феномена механической автостабилизации мозгового кровотока. Появилась также возможность с помощью модели сопоставить динамику не каких-либо отдельных, доступных для изучения показателей, а их комплекса, вне зависимости от методических возможностей их регистрации [61, 62].

Все эти зависимости трудно было бы получить путем прямого эксперимента, и поэтому приведенные выше материалы свидетельствуют об эффективности методов математического моделирования для анализа такой сложной многокомпонентной системы, как внутричерепное кровообращение, причем даже в том случае, если в основу моделирования положена упрощенная и схематизированная ее биофизическая структура. При этом важно отметить, что ни одно из следствий моделирования не противоречит известным экспериментальным данным, но в отличие от последних они дают более полное описание интересующих нас процессов. Приведенные конкретные числовые данные, хотя и получены на модели, но все же дают представление о количественной стороне деятельности исследуемой системы, поскольку в ряде случаев совпадают с известными физиологическими данными, например относительно зоны стабильности мозгового кровотока при изменениях АД и другие. Эти количественные показатели могут быть полезными для

дальнейших исследований, поскольку их совпадение с результатами эксперимента будет свидетельствовать об адекватности модели исследуемого объекта, а расхождение послужит для дальнейшего совершенствования модели.

8. Особенности пульсации в системе внутричерепного кровообращения

Проблема пульсации, феномена, характерного для всех отделов сердечно-сосудистой системы, имеет применительно к внутричерепной гемодинамике длительную историю. Это обусловлено тем, что многократно повторенные прижизненные наблюдения за мелкими сосудами мозга не позволяли обнаружить ни скоростных, ни объемных пульсаций. Попытку экспериментально подкрепить мнение об отсутствии пульсовой в закрытой полости черепа предпринял Б.Н. Клосовский (1951) с помощью метода «воздушного пузырька» [63]. Однако накопление фактов, свидетельствующих в пользу существования внутричерепной пульсации заставило пересмотреть справедливость доказательств противников пульсации, и в первую очередь опытов Клосовского. Было доказано, что метод воздушного пузырька при его усовершенствовании может показать наличие пульсаций в условиях закрытой черепной коробки (Москаленко, 1967 и другие).

В настоящее время вряд ли кто-либо из исследователей, пользующихся современными методиками, придерживается существовавшей на протяжении длительного времени точки зрения об отсутствии пульсовых возмущений в интактной полости черепа. Источником пульсовых колебаний в системе внутричерепного кровообращения, служат периодические изменения объема сосудов мозга, вызываемые изменениями внутрисосудистого давления. Пульсовые изменения объема этих сосудов вызывают в свою очередь пульсовые колебания ликворного давления, которые вследствие особенностей биофизической структуры системы мозгового кровообращения являются весьма информативным показателем ее состояния.

Признав сам факт существования внутричерепной пульсации, следует подчеркнуть, что эти пульсации очень изменчивы и в норме существенно отличаются как по величине, так и по форме от вызывающих их сил – артериальной и венозной пульсации.

Достоверные данные об амплитуде ликворного пульса получены только в последнее время благодаря применению электроманометров с малыми колебаниями рабочего объема. Прямые измерения показали, что амплитуда пульсовых волн ликворного давления у животных (кошек и собак), находящихся под наркозом, колеблется от 4 до 30 мм вод.ст., а у людей составляет 60-80 мм вод.ст. Амплитуда пульсовых волн ликворного давления во многом зависит от места их регистрации. Так, согласно данным Беринга (Bering, 1974), пульсации ликворного давления у собак в полости бокового желудочка равны 62 мм вод.ст., в подзатылочной цистерне – 46 мм вод.ст., в поясничной цистерне – 30 мм вод.ст.

Поскольку любые изменения ВЧД связаны, как было показано ранее, с изменением соотношения между объемами жидких сред, заполняющими

полость черепа, то следует ожидать, что пульсовые колебания ВЧД должны соответствовать подобным изменениям кровенаполнения полости черепа. Справедливость этого положения подтверждается большим исследовательским материалом, накопленным в середине и в конце прошлого столетия с помощью метода электроплетизмографии и ее модификацией, в частности РЭГ.

Пульсовые колебания кровенаполнения полости черепа, как это и следует ожидать ввиду особенностей биофизической структуры системы внутричерепного кровообращения, в общих чертах повторяют форму пульсовых колебаний ВЧД, но при одновременной регистрации этих показателей можно заметить определенные различия в форме кривых, которые обусловлены взаимодействием объемов сосудистой и ликворной систем в краниоспинальной полости.

Как показывают расчеты, проведенные по данным электроплетизмографических измерений, пульсовые изменения кровенаполнения полости черепа составляют 2-10% от объема краниальной крови. В работах, посвященных исследованию внутричерепной гемодинамики, постоянно отмечается большая вариабельность формы и амплитуды пульсовых колебаний ВЧД не только у разных животных и в разных экспериментах, но и у одного и того же животного на протяжении опыта.

В настоящее время принято считать, что пульсовые волны ВЧД возникают в полости черепа, а затем распространяются по всему ликворному пространству. В то же время имеются исследователи, полагающие, что эти волны возникают в спинальной полости или в обеих этих полостях. В качестве конкретного источника, генерирующего эти волны, называют артерии основания мозга, все мозговые артерии хориоидальные сплетения в боковых желудочках мозга, большие вены мозга.

Таким образом, формирование внутричерепной пульсации представляет собой комплексный процесс, в котором участвуют несколько возмущающих сил, а конечный результат его определяется не только характеристиками возмущающих сил – артериальной и венозной пульсациями, но и условиями внутричерепной гемодинамики, от которых в целом и зависит взаимодействие объемов артериальной и венозной крови, а также ликвора в закрытой полости черепа.

Резюмируя все вышесказанное о пульсовых колебаниях ВЧД, следует признать, что в целом они хорошо отражают любые изменения кровенаполнения полостей черепа и позвоночника, условий оттока крови от этих полостей и их сообщения между собой, а также состояния тонуса мозговых сосудов.

Данный вывод, носит лишь качественный характер, поскольку трудно на основании известных экспериментальных данных оценить удельный вклад того или иного фактора в формировании пульсовых волн ВЧД в каждой конкретной экспериментальной ситуации. Поэтому до последнего времени остается спорным даже вопрос об относительной роли в нормальных условиях артериальной и венозной пульсации в формировании внутричерепной пульсации. Для этого чтобы конкретизировать вопрос о факторах,

участвующих в формировании внутричерепной пульсации, следует рассмотреть роль различных отделов системы внутричерепного кровообращения в формировании пульсовых колебаний. Изменение амплитуды и формы пульсовых волн АД – одного из основных источников пульсовых колебаний в полости черепа – происходит уже при входе артерий в полость черепа. Степень уменьшения пульсовых колебаний АД при входе артериальных стволов в полость черепа составляет, по данным разных авторов, 10-70% от амплитуды пульсации крови в сонных артериях. Изменения формы находят свое отражение в частотных составляющих пульсации и могут быть охарактеризованы количественно (графическое изображение в виде кривой). На основании АФХ и с помощью метода синтеза электрических цепей можно найти эквивалентную электрическую схему этого перехода. Последняя, как оказалось, существенно отличается по своим параметрам от эквивалентных схем, характеризующих обычные параллельные эластические трубки даже весьма большой длины. Таким изменениям показателей пульсации могут способствовать несколько причин.

1 Демпфирующая роль сифонов внутренних сонных артерий. Такой механизм вполне правдоподобен, поскольку феномен сглаживания пульсирующего потока в области сифонов хорошо известен в гидродинамике. Однако варибельность строения и даже отсутствие сифонов у некоторых особей существенно не отражается на пульсации в артериях основания мозга и не позволяет признать указанный механизм главным;

2 Поступающая в череп кровь изливается в сообщающуюся кольцевую систему сосудов основания мозга – Виллизиев круг. Это также должно привести к сглаживанию быстрых изменений давления и уменьшению их амплитуды;

3 Длина позвоночных артерий несколько больше, чем внутренних сонных, поэтому пульсовые волны из внутренних сонных и позвоночных артерий не одновременно поступают в сосуды мозга. Если эта разница составит 5-6 см, что близко к истине, то временная разница будет соизмерима с длительностью анакроты артериальной волны, а этого уже достаточно, чтобы повлиять на форму и амплитуду пульсовой волны в артериях основания черепа;

4 Наконец, ещё одна возможная причина затухания пульсовых волн в артериях основания мозга состоит в демпфирующем влиянии массы мозга, поскольку часть энергии пульсации в магистральных артериях мозга расходуется на небольшие смещения массы мозга в полости черепа. Вследствии этого амплитуда пульсовых колебаний должна уменьшаться, а форма их сглаживаться.

Трудно без специального экспериментального анализа выделить какую-либо из указанных причин, которая играла бы ведущую роль в преобразовании артериальной пульсации, но, по-видимому, особо важное значение имеют особенности строения системы артерий, приводящих кровь к головному мозгу, наличие замкнутого Виллизиева круга. Как показали опыты на механической модели (Москаленко, 1967), значение этого фактора в преобразовании пульсаций гораздо больше по сравнению с сифонами сонных артерий.

Следующим этапом передачи волны давления в полости черепа является звено передачи пульсации с артериальных сосудов на ликвор. Результат одновременной регистрации пульсовых изменений ВЧД вместе с вызывающими их колебаниями давления крови в артериях и венах, а также спектральный состав этих колебаний отображается в графике виде столбцов. Форма пульсовых колебаний ВЧД несколько сложнее по сравнению с волнами давления в артериях. Последнее находят свое отражение в относительном увеличении амплитуд высших гармоник в спектре пульсовой волны.

Важным этапом процесса утилизации энергии сердечного сокращения в системе внутричерепного кровообращения является передача ликворной пульсации непосредственно на мозговые вены, минуя микроциркуляторное звено артерия-капилляр-вена. Это обеспечивает наилучшие условия для стабилизации мозгового кровотока на тканевом уровне. В пользу такого механизма говорят данные о высокой скорости передачи пульсовой волны по сосудам мозга.

В качестве факторов, определяющих расхождение форм пульсовой волны ликворного ВЧД и артериальной пульсации могут быть названы упруговязкие свойства сосудистой стенки, сглаживающие форму артериальной пульсации, а также влияние пульсовых колебаний центрального венозного давления на объем внутримозговых вен.

Все изложенное выше наглядно показывает многофакторный характер формирования пульсовых колебаний ВЧД. Это многофакторность служит причиной того, что однозначное решение вопроса о природе ликворного пульса представляется маловероятным. Большие трудности для экспериментального анализа возникают и при выяснении связи его изменений с состоянием внутричерепной гемодинамики ввиду того, что в реальной живой системе очень трудно изолированно оценивать каждый из факторов, участвующих в формировании ликворного пульса. В связи с этим одним из возможных путей количественной оценки влияния тех или иных факторов на внутричерепную пульсацию является применение метода математического моделирования процессов, влияющих на формирование пульсовых колебаний в системе внутричерепного кровообращения.

Как следует из изложенных выше принципов построения модели, при любых условиях ее функционирования ВЧД полностью определяется суммой объемов, занимаемых артериальной и венозной кровью, ликвором, мозгом, напряженностью стенок полости черепа. Если объемы мозга и ликвора можно считать неизменными в течение пульсового цикла, а зависимость между суммой этих объемов и ВЧД при небольших его изменениях линейна, пульсовые изменения ликворного давления (термин «ликворная пульсация» означает в данном случае усредненные колебания давления, полученные на модели, те же колебания, записанные в эксперименте, имеют отличительные особенности в зависимости от техники и места их регистрации) определяется уравнением:

$$plc = \frac{1}{m_1} (wac + wvc) \quad (1)$$

где m_1 – коэффициент, характеризующий эластичность полости черепа.

Пульсовые изменения объема артерий мозга с достаточным приближением можно считать пропорциональными колебаниями АД:

$$wac = m_2 \cdot pac \quad (2)$$

где m_2 – коэффициент, характеризующий эластичность артерий.

Скорость пульсовых изменений объема венозной системы в полости черепа $d(wvc)/dt$ согласно закону Пуазейля, зависит от перепада давлений на венозном участке и мало меняющегося в течение пульсового цикла гидравлического сопротивления вен мозга (h):

$$- \frac{d(wvc)}{dt} = \frac{1}{h} (plc - pvj) \quad (3)$$

Таким образом, пульсовые изменения ВЧД, вызываемые в общем случае изменениями артериального и венозного давлений, могут быть определены совместным решением уравнений (1, 2). Их анализ позволяет также отдельно рассмотреть влияние на форму пульсовых колебаний ВЧД каждого из входов системы – артериальной и венозной пульсаций.

В случае наличия пульсации только АД пульсовые колебания ВЧД будут определяться двумя процессами – пульсовыми изменениями объема артерий мозга и колебаниями объема венозной крови в полости черепа, возникающими в результате передачи пульсовой волны из артерий в вены через ликвор, минуя капиллярное русло. Если первый процесс, согласно уравнению (3), можно считать линейно влияющим на ВЧД, то второй имеет более сложный характер, и его необходимо рассмотреть отдельно. При постоянной величине давления крови в венах, отводящих ее от черепа, изменения венозного объема, вызванные пульсациями объема артерий мозга, могут быть определены подстановкой уравнений (1, 2, 3). Так как нами рассматриваются только пульсовые колебания, которые характеризуются переменной составляющей, постоянный член получаемого уравнения можно не принимать во внимание. Тогда зависимость венозного объема от величины АД за время пульсового цикла будет определяться следующим уравнением:

$$\frac{m_1 \cdot h}{m_2} \cdot \frac{d(wvc)}{dt} + \frac{1}{m_2} (wvc) = -pac \quad (4)$$

Для выяснения зависимости изменений венозного объема от периодических изменений давления крови (с частотой w) в артериях головного мозга и условий взаимодействия объемов этих систем удобно воспользоваться амплитудно-фазовой характеристикой (АФХ). В этом случае АФХ отражает связь между венозным объемом, артериальным давлением и параметрами самой системы:

$$L_1(j\omega) = \frac{wvc(j\omega)}{pac(j\omega)} = \frac{-m_2}{\sqrt{1+(h \cdot \omega \cdot m_1)^2}} e^{-j \arctan(h \cdot \omega \cdot m_1)} \quad (5)$$

Анализ амплитудно-фазовой характеристикой (АФХ) (формула 5) дает возможность заключить, что если АД будет меняться по гармоническому закону с амплитудой P_0 и частотой ω , то изменения венозного объема в полости черепа также имеют вид гармонических колебаний противоположного направления той же частоты с амплитудой A_0 , сдвинутые по азе на угол φ :

$$A_0 = \frac{-P_0 m_2}{\sqrt{1+(h \cdot \omega \cdot m_1)^2}}; \varphi = \arctan(h \cdot \omega \cdot m_1) \quad (6)$$

Отсюда следует, что влияние артериальной пульсации на подобные изменения венозного объема в закрытой полости черепа, а следовательно, на степень расхождения между формами артериального и ликворного пульса возрастает при уменьшении тонуса мозговых артерий или при росте ВЧД. Действительно, экспериментально показано, что при действии вазодилататоров, а также при внутричерепной гипертензии пульсовые колебания ВЧД возрастают по амплитуде в 5-10 раз, причем происходит существенное изменение формы этих пульсаций.

Различие между формами ликворной и артериальной пульсации будет возрастать при росте давления в системе верхней полой вены (уменьшение h). Колебания частоты сердечных сокращений и связанные с ними изменения формы колебаний АД будут также влиять на форму ликворного пульса, так как взаимодействие объемов артериальной и венозной систем в закрытой полости черепа, согласно АФХ (формула 5), зависит от спектрального состава пульсации (ω).

Если при повышении уровня ликворного давления растет амплитуда колебаний венозного объема, то его понижение (увеличение m_1) вызывает возрастание фазового сдвига (φ) между изменениями артериального и венозного объемов, что также должно отражаться на форме ликворной пульсации. К этому же приводит и понижение уровня венозного давления и вызванное этим увеличением h . Однако, поскольку при подобных изменениях параметров происходит уменьшение амплитуды колебаний венозного объема, их влияние на ВЧД, по-видимому, меньше, чем в случае противоположных изменений этих параметров.

В случае, когда пульсовые волны ВЧД вызываются только венозной пульсацией, подставляя уравнение 1 и 3 и пренебрегая постоянной составляющей, обусловленной АД, можно получить:

$$h \frac{d(wvc)}{dt} + \frac{1}{m_1} wvc = pvj \quad (7)$$

Поскольку изменения объема крови в венах мозга и ВЧД, как отмечалось ранее, связаны между собой линейно (формула 1), то пульсовые

колебания последнего в зависимости от подобных изменений давления в системе верхней поллой вены будут определяться уравнением:

$$h \cdot m_1 \frac{d(plc)}{dt} + plc = pvj \quad (8)$$

Для рассматриваемого случая АФХ, отражающая связь между ликворным и венозным давлением, а также и особенностями соотношения их объемов в условиях закрытой полости черепа, имеет вид:

$$L_2(jw) = \frac{plc(jw)}{pvj(jw)} = \frac{1}{\sqrt{1+(h \cdot w \cdot m_1)^2}} e^{-j \arctg(h \cdot w \cdot m_1)} \quad (9)$$

Поскольку эта АФХ сходна с рассмотренной выше АФХ (5), то сходным будет и влияние изменения параметров m_1 , h и w на форму ликворного пульса. Так, например, увеличение кровенаполнения венозной системы полости черепа (уменьшение h) или рост ликворного давления и вызванное этим снижение m_1 должны привести к уменьшению сдвига фаз между пульсовыми волнами ликворного и венозного давлений и возрастанию амплитуды ликворного пульса. Это указывает на то, что различие между ликворной и венозной пульсацией будет уменьшаться с ростом венозного и ликворного давления.

Таким образом, анализ АФХ (5 и 9) подтверждает сделанный на основании фактов вывод о том, что формирование пульсовых волн ВЧД представляет собой комплексный процесс, конечный результат которого определяется не только характеристиками возмущающих сил – артериальной и венозной пульсациями, но и условиями внутричерепной гемодинамики, в целом, от которых зависит взаимодействие объемов артериальной, венозной крови и ликвора в закрытой полости черепа.

Приведенные рассуждения можно проверить количественно, используя АФХ и разложение в ряд Фурье входных величин pac и pvj , как это было сделано ранее при анализе динамики пульсаций на входе артериальных стволов в полость черепа, либо пользуясь имеющейся математической моделью и представлением входных сигналов в численном виде. В данном случае первый путь является более трудоемким, и поэтому удобно воспользоваться моделью, подавая на ее входы зарегистрированные в опытах на животных пульсовые колебания pac и pvj , и далее сравнивать кривые ВЧД, полученные в опытах на животных (plc_1) и на модели (plc_2). Критерием адекватности при таком сравнении могут служить основные элементы формы кривых, их амплитуда и фазовые соотношения с пульсациями артериального и венозного давлений. На основании имеющегося в распоряжении большого материала можно выделить типичные формы пульсовых волн ВЧД, наблюдавшиеся в условиях уретанового наркоза средней глубины у животного без каких-либо внешних воздействий, при нормальных значениях артериального и венозного давлений. Здесь же приведены и результаты их моделирования (plc_2) при подаче на вход модели зарегистрированных у того же животного пульсовых волн pac и pvj . При подаче на вход модели только артериальной пульсации не происходит значительного

отклонения формы ВЧД от формы. Это дает основание заключить, что в указанных экспериментальных условиях, близких к естественному состоянию животного, в формировании ликворного пульса участвуют преимущественно артериальная пульсация [64, 65, 66].

Моделирование помогает интерпретировать найденные в эксперименте изменения формы пульсовых волн ликворного давления в условиях гиперволемии, для которой характерны рост уровня и увеличение амплитуды пульсации центрального венозного давления. Согласно уравнениям 4 и 5, должны увеличивать влияние венозной пульсации на пульсовые волны plc . Из сопоставления результатов экспериментов (plc_1) и моделирования (plc_2), наиболее типичных для данного случая, видно, что как на модели, так и у животного наблюдаются значительные, но однонаправленные изменения формы и фазового сдвига внутричерепной пульсации. Если при моделировании таких экспериментов «отключить» артериальную пульсацию, то это не сказывается заметно на форме ликворной пульсации. На графике, при расчете можно увидеть волны с сильно выраженным влиянием либо артериальной, либо венозной пульсации, однако в опытах часто получаются кривые с отчетливо выраженным влиянием обеих этих пульсаций, причем первый подъем пульсовой кривой обусловлен артериальной, а второй – венозной пульсацией. Следует отметить, что хотя полученная в результате моделирования кривая plc_2 имеет также два подъема, но соотношение их высот, зависящее от степени влияния каждой из систем, отличается от опытных данных. После того как в модели была изменена зависимость wac от pac (уменьшена упругость стенок артерий) форма кривой plc_3 , полученная при повторном моделировании, имела лучшее приближение к опытным данным plc_1 . Этот пример является иллюстрацией роли сосудистого тонуса в процессе формирования ликворного пульса.

Приведенные выше примеры моделирования динамики пульсовых волн ликворного давления далеко не исчерпывают всех возможных вариаций ликворного пульса, имеющих в арсенале даже нормальной физиологии, не говоря уже о клиническом опыте. Они не затрагивают также большого фактического материала, касающегося данных о динамике реоэнцефалографических пульсаций при различных функциональных пробах и патологических состояниях. Однако результаты экспериментов и моделирования четко показывают участие в формировании пульсовых волн ВЧД трех основных факторов – пульсовых колебаний артериального и венозного объемов головного мозга, а также условий внутричерепной гемодинамики в целом, т.е. состояние рассматриваемой системы. Если для условий, близких к нормальным, более характерно преобладание артериальной пульсации, то при некоторых воздействиях, изменяющих внутричерепную гемодинамику, наблюдается преобладающее влияние венозной пульсации. Последним, обусловлена высокая вариабельность формы пульсовых волн ВЧД не только у разных животных, но и у одного и того же животного в различных экспериментальных состояниях, несмотря на то что показатели артериального пульса варьируют мало и амплитуда пульсовых колебаний АД на порядок

больше венозной. Возможность преобладания венозного пульса в такой ситуации вполне объяснима. Действительно, для возникновения пульсовых волн ВЧД решающее значение имеет изменение пульсовых колебаний суммы объемов артерий и вен (1). Если учесть показанные выше различия в крутизне зависимостей «объем-давление» для артерии и вен мозга, то становится понятным, почему даже незначительные изменения венозного давления могут вызвать существенные изменения венозного объема, и как следствие этого – преобладающее влияние венозной пульсации на ликворную.

Полученное хорошее совпадение результатов экспериментов и моделирования показывает правомочность принятых в модели допущений, а сама модель достаточно полно отражает рассматриваемую физиологическую систему. Имеющееся в некоторых случаях расхождение результатов моделирования и эксперимента обусловлено, по-видимому, тем что у разных животных и даже у одного и того же животного в течение эксперимента параметры w , h , m_1 и m_2 могут варьировать, а в модели они остаются постоянными. Изменением же в модели значений этих коэффициентов можно добиться достаточно полного совпадения результатов моделирования и эксперимента во всех рассмотренных случаях.

Таким образом, приведенные выше материалы показывают, что внутричерепная пульсация действительно является результатом влияния комплекса элементов биофизической структуры системы внутричерепного кровообращения и служит весьма информативным показателем изменений, которые могут происходить в самых различных звеньях системы внутричерепного кровообращения. Однако такая многофакторность определяет существенные трудности в выявлении отдельных корреляций и приводит к малоэффективным поискам эмпирических критериев для волн внутричерепных пульсаций.

9. О влиянии дыхательного акта на внутричерепную гемодинамику

Дыхательный акт играет существенную роль во внутричерепной гемодинамике, облегчая отток крови от черепа и позвоночника в верхнюю и нижнюю полые вены, однако пути этого влияния и механизмы формирования изменения показателей системы внутричерепного кровообращения остаются до последнего времени во многом неясным. Причину возникновения дыхательных колебаний в краниоспинальной полости одни авторы видят в колебаниях АД, другие – в дыхательных изменениях венозного давления либо обоих этих факторов.

Нет единства мнений и относительно места образования этих волн. Так, Кноль (Knoll, 1886) и К.К. Нагель (1889) считали местом их образования череп, откуда они распространяются на область позвоночника, а Бехер (Becher, 1922) главное значение придавал колебаниям объема венозных сплетений позвоночника. В первом случае ликвор на фазе вдоха вследствие снижения внутригрудного давления и усилению оттока из вен мозга перетекает в каудо-краниальном, а во втором – в кранио-каудальном направлении [67].

Амплитуда этих волн сильно варьирует и, по данным разных авторов, составляет 15-60 мм вод.ст., причем большинство исследователей отмечало на фазе вдоха снижение, а на фазе выдоха – повышение ликворного давления. Эвиг и Луллиес (1924) выделяли два типа дыхательных волн ВЧД: для одного из них, связанного с преобладанием грудного дыхания, характерно снижение ликворного давления на вдохе, а для другого, связанного с преобладанием брюшного (диафрагмального) дыхания, - его повышение. Первый тип, по данным этих исследователей, встречается в 70% случаев, а второй – в 30%.

Общим недостатком перечисленных выше работ является то, что их авторы, единодушно признавая многофакторность происхождения дыхательных волн ликворного давления, ограничивались одновременной регистрацией только двух-трех показателей – чаще всего ликворного давления, ЭКГ и пневмограммы. Это существенно затрудняет трактовку получаемых результатов.

В связи с этим дальнейшее обсуждение проблемы формирования дыхательных изменений показателей системы внутричерепного кровообращения строим на базе наших экспериментов, в которых была предпринята одновременная регистрация всех основных процессов, принимающих участие в формировании дыхательных волн ликворного давления. Для ориентации в фазах дыхательного цикла регистрировались дыхательные волны плеврального давления, амплитуда которых в норме колебалась от 4 до 8 см вод.ст. (таблица 3).

При одновременной регистрации дыхательных волн внутри черепного и плеврального давления в острых экспериментах на кошках и собаках было отмечено, что они во всех случаях протекают однофазно, дают снижение на вдохе и рост на выдохе.

Сравнение амплитуд дыхательных волн этих процессов во время асфиксии показало, что увеличение дыхательных волн плеврального давления в 1.5-2 раза вызывает такое же увеличение дыхательных волн ликворного давления, но при большем увеличении дыхательных волн плеврального давления соответствующие им волны ликворного давления увеличиваются в гораздо меньшей пропорции (примерно 1:2). Так, при полном закрытии трахеотома амплитуды дыхательных волн плеврального давления возросли максимально в 9-11 раз, а дыхательные волны ВЧД – в 4-5 раз. При этом во время вдоха разрежение в плевральной полости составляло 500-600 мм вод.ст., а минимальные значения ВЧД на фазе вдоха становились отрицательными, если до этого оно было меньше 120-140 мм вод.ст., т.е. соотношение амплитуд дыхательного плеврального давления и ВЧД при асфиксии приводит к корреляционной зависимости между ними.

Чтобы выяснить, как осуществляется передача дыхательных волн давления в брюшной полости на нижнюю полую вену, у животных одновременно регистрировались давление в нижней полую вену, внутрибрюшное, центральное венозное и плевральное давления. Полученные результаты были однотипны для кошек и собак и заключались в следующем: внутрибрюшное давление росло на вдохе в 85% случаев, а в 15% снижалось.

Давление в системе нижней полой вены в 69% случаев на вдохе росло, а в 31% снижалось. В 16% случаев подъем внутрибрюшного давления на вдохе сопровождался снижением давления крови в нижней полой вене, но обратного соотношения фаз указанных процессов на вдохе никогда не наблюдалось. В отдельных опытах имело место спонтанные изменения фазовых отношений дыхательных волн давления в брюшной полости и в нижней полой вене, не связанные с каким-либо внешними воздействиями. К особенностям формы дыхательных волн этих показателей относится наблюдаемое в 40% случаев появление двух подъемов и двух спадов давления за время одного дыхательного цикла, причем двухфазность дыхательных волн внутрибрюшного давления не всегда отражалась на дыхательных волнах давления крови в нижней полой вене, и наоборот.

Таблица 3 – Динамика дыхательных волн ликворного давления при изменении плеврального и внутрибрюшного давления

| Экспериментальные воздействия | Группа дыхательных волн | ПЛД | | ЦВД | | БРД | | ВДН | | АД | | ВЧД | | СПД | |
|-------------------------------------|-------------------------|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|----|---|-----|---|-----|---|
| | | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф |
| В норме | 1 | н | + | н | + | н | - | н | - | н | - | н | + | н | + |
| | 2 | н | + | н | + | н | + | н | + | н | - | н | + | н | + |
| | 3 | н | + | н | + | н | - | н | + | н | - | н | + | н | + |
| Уменьшение объема брюшной полости | 1 | н | + | н | + | б | - | б | - | н | - | н | + | н | + |
| | 2 | н | + | н | + | н | + | н | + | н | - | н | + | н | + |
| | 3 | н | + | н | + | б | - | н | + | н | - | н | + | н | + |
| Легкая механическая асфиксия | 1 | б | + | б | + | б | - | н | - | б | - | б | + | б | + |
| | 2 | б | + | б | + | б | + | б | + | б | - | б | + | б | + |
| | 3 | б | + | б | + | б | - | б | + | б | - | б | + | б | + |
| Тяжелая механическая асфиксия | 2 | б | + | б | + | б | + | б | + | б | - | б | + | б | + |
| Раздражение диафрагмальных нервов | 1 | н | + | н | + | б | - | б | - | н | - | н | + | н | + |
| Односторонний открытый пневмоторакс | 1 | м | + | м | + | б | - | б | - | м | - | м | + | м | + |
| Перерезка диафрагмальных нервов | 2 | м | + | м | + | б | + | б | + | н | - | н | + | н | + |

Примечание. ПЛД – плевральное давление; ЦВД – центральное венозное давление; БРД – внутрибрюшное давление; ВДН – давление в нижней полой вене; АД – центральное артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление; СПД – давление в спинальном отделе краниоспинальной полости. А – амплитуды дыхательных волн по отношению к исходным: н – равные исходные; б – больше исходные; м – меньше исходных. Ф – фазовые характеристики дыхательных волн по отношению к фазам дыхательных волн ПЛД при естественном дыхании: (+) – совпадение фаз; (-) – обратное соотношение фаз.

Все феноменологическое разнообразие соотношений дыхательных волн давления в брюшной полости и в нижней полой вене, наблюдавшееся в экспериментах, можно свести в три группы, отличающиеся различными комбинациями возмущающих сил. В первой группе эти волны идут в противофазе, во второй – в одной фазе, а в третьей – дыхательные волны внутрибрюшного давления идут в противофазе, а дыхательные волны давления в нижней полой вене – в одной фазе с дыхательными волнами плеврального давления.

Амплитуда дыхательных волн давления в брюшной полости и в нижней полой вене зависела от того, к какой из вышеперечисленных групп они относились, и составляли для первой группы соответственно 1.1 ± 0.5 и 1.4 ± 0.4 см вод.ст., для второй – 2.8 ± 0.8 и 5.1 ± 1.1 и для третьей – 1.7 ± 0.6 и 3.2 ± 0.9 см вод.ст. соответственно.

Сопоставление дыхательных волн артериального и плеврального давления показало, что при спокойном дыхании АД начинало повышаться во второй половине фазы вдоха и, достигнув к концу вдоха максимума, удерживалось на этом уровне до середины дыхательной паузы, после чего постепенно уменьшалось до минимума к началу фазы вдоха. Таким образом, во время фазы вдоха подъем АД совпадал со снижением плеврального и центрального венозного давлений. Амплитуда дыхательных волн АД отличалась большой вариабельностью и составляли величину 2-20 мм рт.ст. как в норме, так и при различных воздействиях.

Дыхательные волны ликворного давления в полостях черепа и позвоночника в нормальных условиях всегда были однофазны с плевральным и центральным венозным давлением. Таким образом, варианты фазовых соотношений дыхательных волн всех регистрируемых процессов определялись характером дыхательных колебаний давления в брюшной полости и в нижней полой вене, и в соответствии с этим подразделялись также на три группы (таблица 3). Оценка относительной значимости некоторых главных влияний, формирующих дыхательные волны ликворного давления, может быть осуществлена на основании анализа тех конечных сил, которые непосредственно воздействуют на общую внутричерепную гемодинамику.

Это может быть достигнута путем применения двух типов экспериментальных воздействий, изменяющих, во-первых, форму и амплитуду дыхательных волн давления в плевральной и брюшной полостях и, следовательно, дыхательных волн давления в полых венах, а во-вторых, влияющих на условия формирования дыхательных волн ликворного давления. В первом случае к таким воздействиям относятся раздражение и перерезка диафрагмальных нервов на шее, создание одностороннего открытого пневмоторакса, уменьшение объема брюшной полости, стеноз дыхательных путей, перевод животного на искусственное дыхание. Во втором случае – повышение кровенаполнения и давления крови в полых венах черепа путем создания искусственной гиперволемии, а также разобщение краниального и спинального отделов ликворных пространств (таблица 4).

В сводных таблицах 3, 4 из-за большой variability амплитуд дыхательных волн даже у одного и того же животного в процессе опыта показано только направление изменений амплитуд этих волн по сравнению с исходными данными, а также изменение их фаз соотношений относительно плеврального давления.

Приведенный выше экспериментальный материал позволяет составить схему взаимодействия всех факторов, участвующих в формировании дыхательных волн ВЧД и кровенаполнения полости черепа, и с ее помощью проанализировать основные этапы этого процесса.

Таблица 4 – Динамика дыхательных волн ликворного давления при изменении условий их формирования

| Экспериментальные воздействия | Группа дыхательных волн | ПЛД | | ЦВД | | БРД | | ВДН | | АД | | ВЧД | | СПД | |
|-------------------------------|-------------------------|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|----|---|-----|---|-----|---|
| | | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф | А | Ф |
| Гиперволемиа | 1 | н | + | м | + | н | - | м | - | м | - | м | + | м | + |
| | 2 | н | + | м | + | н | + | м | + | м | - | м | + | м | + |
| | 3 | н | + | м | + | н | - | м | + | м | - | м | + | м | + |
| Спинальный блок | 1 | н | + | н | + | н | - | н | - | н | - | н | + | м | - |
| | 2 | н | + | н | + | н | + | н | + | н | - | н | + | м | + |
| | 3 | н | + | н | + | н | - | н | + | н | - | н | + | м | + |
| Искусственное дыхание | 1 | б | - | б | - | б | - | б | - | б | + | б | - | б | - |

Примечание. ПЛД – плевральное давление; ЦВД – центральное венозное давление; БРД – внутрибрюшное давление; ВДН – давление в нижней полой вене; АД – центральное артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление; СПД – давление в спинальном отделе краниоспинальной полости. А – амплитуды дыхательных волн по отношению к исходным: н – равные исходные; б – больше исходные; м – меньше исходных. Ф – фазовые характеристики дыхательных волн по отношению к фазам дыхательных волн ПЛД при естественном дыхании: (+) – совпадение фаз; (-) – обратное соотношение фаз.

Первый этап – образование дыхательных волн давления в полостях плевры и брюшины в результате дыхательных движений грудной клетки и диафрагмы. В то время как в грудной полости на вдохе давление во всех случаях снижалось, повышения давления на вдохе в брюшной полости происходило лишь в 85% случаев. Это можно объяснить тем, что грудобрюшная преграда, расположенная между данными полостями, обладает двояким свойством. Как эластичная мембрана, она может прогибаться в сторону отрицательного плеврального давления и тем самым уменьшать внутрибрюшное давление; как мышечный орган активным движением в каудальном направлении она повышает внутрибрюшное давление и вместе с тем способствует снижению плеврального давления. Это, а также несинхронное с грудными мышцами напряжение мышц брюшной стенки, дает упомянутые выше «двугорбые» формы дыхательных волн внутрибрюшного давления. Эластичная и расслабленная в наркозе брюшная стенка хорошо компенсирует изменения внутрибрюшного объема, поэтому наложенные манжеты на живот

резко увеличивает перепады брюшного давления, как и повышение активности диафрагмы путем раздражения диафрагмальных нервов.

Из приведенных экспериментальных данных видно, что выключение тонуса диафрагмальной мышцы акцентирует ее свойство эластической мембраны, а повышение тонуса – свойство мышечного органа.

Таким образом, амплитуды дыхательных волн внутрибрюшного давления и их фазовые отношения с дыхательными волнами плеврального давления зависят в каждом конкретном случае от сочетания тонуса диафрагмы и мышц брюшной стенки.

Второй этап – образование дыхательных волн системного венозного давления. В 85% случаев во время каждой фазы дыхательного цикла на центральное венозное давление (в верхней и в грудном отделе нижней полой вены) и на давление крови в брюшном отделе нижней полой вены действуют противонаправленные силы плеврального и внутрибрюшного давлений. Вследствии того что по амплитуде дыхательные волны плеврального давления в 2-4 раза больше, чем дыхательные волны внутрибрюшного давления, а также благодаря бесклапанному сообщению полых вен, в 16% наблюдений на вдохе. Несмотря на подъем внутрибрюшного давления, отмечалось снижение давления в нижней полой вене. Резкое усиление дыхательных движений диафрагмы в этих случаях делало дыхательные волны в нижней полой вене однофазными с дыхательными волнами внутрибрюшного давления. Сдвинутое по фазе влияние на нижнюю полую вену плеврального и внутрибрюшного давления объясняет появление «двугорбых» дыхательных волн в нижней полой вене. Поскольку не всякое изменение внутрибрюшного давления передается на венозное давление в нижней полой вене, амплитуда и форма дыхательных волн давления в брюшной полости и в нижней полой вене могут быть различны.

Эксперимент с гиперволемией показывают важность уровня кровенаполнения и внутрисосудистого давления в больших венах для осуществления передачи на них внешнего и внутреннего давлений. Факт уменьшения дыхательных волн при одновременном увеличении пульсовых волн центрального венозного давления может быть понят, если рассматривать большие вены как резервуары с эластическими стенками. По мере вливания в такой резервуар дополнительных объемов жидкости эластичность его стенок уменьшается и внутреннее давление жидкости в резервуаре начинает все хуже отвечать на перепады наружного давления и, наоборот, реагировать все большими перепадами давления на приращения объема жидкости в резервуаре. По отношению к полым венам внешнее давление – это дыхательные волны плеврального и внутрибрюшного давления, а систолическая и диастолическая активность сердца ритмически изменяет объем крови в полых венах.

Третий этап – передача давления с полых вен на вены черепа и позвоночника. Имея в виду известные данные о колебаниях давления в венозных синусах головного мозга и учитывая бесклапанное сообщение между венозными системами черепа и позвоночника, можно принять, что дыхательные волны давления в венах этих полостей соответствуют

дыхательным волнам центрального венозного давления и давления крови в нижней полой вене.

Четвертый этап – окончательное формирование дыхательных волн ликворного давления в едином субарахноидальном пространстве. Результаты экспериментов со спинальным блоком позволяют сделать вывод о том, что в нормальных условиях во время вдоха в 100% случаев в верхних отделах субарахноидального пространства имеется тенденция к снижению, а в нижних отделах в 69% случаев – к повышению ликворного давления. Благодаря свободному перетоку ликвора его суммарное давление определяется большей действующей силой дыхательной волны центрального венозного давления, и поэтому ВЧД на вдохе всегда снижается, даже при резком усилении диафрагмального дыхания. Поэтому в обычных условиях не может возникнуть тип дыхания с ростом ВЧД на вдохе, о чем писали Эвиг и Луллиес (1924). Появление такого мнения объясняется, очевидно, тем, что указанные авторы регистрировали дыхательные движения, а не колебания плеврального давления; известно, что эти показатели далеко не в одинаковой степени точно отражают силы, воздействующие на систему кровообращения в различные фазы дыхательного цикла.

Специального интереса заслуживает спорный вопрос об участии дыхательных волн АД в формировании тех же волн ВЧД. Дыхательные волны АД, как следует из приведенных выше экспериментальных данных, имеют подъем на вдохе, что соответствует данным многих авторов; таким образом, они имеют противофазное соотношение с дыхательными волнами ВЧД и не могут быть их причиной. Это понятно, если учесть малую величину происходящих при дыхании приращений объема артерий мозга. Кроме того, сосуды Виллизиева круга и мозговые артериолы отвечают, активной констрикцией на повышение системного АД при вдохе и дилатацией на его снижение при выдохе. Последнее способствует уменьшению дыхательных колебаний объема артерий.

Приведенные выше рассуждения хорошо согласуются с результатами математического моделирования дыхательных волн ликворного давления в полостях черепа и позвоночника. Так, фазовая диаграмма в виде спирали или штрихов показывает, что при отсутствии перетока ликвора между полостями черепа и позвоночника модель из начального состояния (0) быстро переходит в новое устойчивое состояние (1), отличающееся фазовыми и амплитудными соотношениями этих колебаний, как это наблюдалось и в показанных выше экспериментах. Снижение скорости оттока крови в два раза приводит к переходу системы в новое устойчивое состояние (3) с еще большим сдвигом по фазе, но с уменьшением амплитуды волн, и это также согласуется с приведенным выше экспериментальным материалом. При наличии строго ограниченного перетока ликвора между черепной и спинальной полостями модель стремится к некоторому новому состоянию (2).

Характерные фазовые соотношения наблюдаются и между дыхательными волнами кровенаполнения полости черепа и ВЧД при различных условиях перетока ликвора между черепной и спинальной полостями. Для этого случая

характерно отсутствие фазового сдвига между этими колебаниями при блокировании перетока (1) и изменение при затруднении оттока венозной крови от черепа (3).

Таким образом, на основании всего вышесказанного, можно заключить, что дыхательные волны ВЧД в обычных условиях формируются главным образом под влиянием дыхательных колебаний давления в плевральной полости, передающихся на полые вены в грудной клетке и изменяющих кровенаполнение венозных сплетений головного мозга. Дыхательные колебания ВЧД сопровождаются перетоками ЦСЖ между полостями черепа и позвоночника. Соотношения между величинами дыхательных изменений кровенаполнения полости черепа и ВЧД обратно пропорциональны скоростям изменения давления в плевральной полости вследствие ограниченности объемной скорости перетоков ЦСЖ. Дыхательные волны АД и давления в нижней полой вене в нормальных условиях не оказывают существенного влияния на направление дыхательных колебаний в полости черепа, но могут влиять на их величину и форму.

Таким образом, описанные выше типы дыхательных волн в системе внутричерепной гемодинамики являются следствием участия в едином механизме их образования многочисленных и разнонаправленных компонентов.

10. Некоторые стороны проблемы регуляции мозгового кровообращения как единого функционального целого

Регуляцию кровоснабжения на региональном уровне можно определить как способность сосудистой системы органа поддерживать суммарный кровоток в соответствии со своими нуждами при тех или иных изменениях в системе кровообращения. В узком смысле слова, применительно к сосудистой системе головного мозга, понятие регуляции означает способность его сосудистой системы поддерживать средний мозговой кровоток на относительно постоянном уровне при изменениях перфузионного давления, что определяется понятием «ауторегуляция мозгового кровотока». Функциональная цель такой регуляции кровотока на уровне целого мозга сводится, очевидно, к поддержанию гомеостаза его межклеточной среды, необходимого для обеспечения нормального функционирования нейронов.

Оценку регуляторных возможностей системы внутричерепного кровообращения можно производить с помощью коэффициента регуляции, выведенного на основе индекса ауторегуляции, предложенного Хаши (Hashi et al., 1972) [68]:

$$K = 1 - \frac{R_0 \cdot \Delta P - P_0 \Delta R}{\Delta P (\Delta R + R_0)}$$

где K – коэффициент регуляции, R_0 и P_0 – исходные значения сопротивления и давления в сосудах мозга, а ΔR и ΔP – изменения этих

величин при воздействии на систему. Нетрудно видеть, что при $K=0$ регуляция в системе отсутствует, т.е. кровоток пассивно следует за изменениями входных показателей системы с учетом, особенностей ее биофизической структуры. Значение $K>0$ свидетельствует о наличии ауторегуляции, причем при $K<1$ происходит неполная ауторегуляция, при $K=1$ – полное регулирование, т.е. возвращение системы к исходным показателям. Когда $K>1$ – это означает гиперкомпенсацию, $K<0$ свидетельствует об извращенных патологических реакциях, приводящих к углублению нарушений, вызванных внешней действующей силой.

Учение об ауторегуляции мозгового кровообращения прошло путь от полного отрицания такой возможности (доктрина Монро - Келли), признания пассивного следования просвета сосудов мозга за изменениями системного АД и до современных представлений о способности системы внутричерепной гемодинамики обеспечивать относительное постоянство мозгового кровотока, несмотря на изменения перфузионного давления, благодаря активным изменениям просвета мозговых сосудов. В дальнейшем было выяснено, что мозговой кровоток остается постоянным при изменениях АД в пределах 60-200 мм рт.ст. и ВЧД 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 до 30 мм рт.ст. быстро приводит к резкому уменьшению мозгового кровотока до 10-20 мл/100 г/мин, падению P_{O_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. Поэтому ближайшими этапами дальнейшей разработки этой проблемы следует считать изучение характеристик регуляторных процессов, локализации исполнительных звеньев и физиологических механизмов, лежащих в их основе.

Изучение временных характеристик механизма регуляции суммарного мозгового кровотока показало, что время срабатывания этого механизма было довольно постоянной величиной в каждом отдельном эксперименте, колеблясь у разных животных от 25 до 60 сек. Существенной разницы между временем стабилизации кровотока на исходном уровне после скачкообразного снижения или повышения давления найдено не было. При скачкообразном повышении АД изменение кровотока начинается сразу же после установления на постоянном уровне. При достаточно медленных изменениях давления даже на 30-40 мм рт.ст. кровоток почти не изменялся, что свидетельствует о срабатывании в данных условиях механизма ауторегуляции уже во время повышения давления.

Механизмы направленных изменений цереброваскулярного сопротивления остаются, неясными до сих пор. Из множества существующих представлений о механизмах ауторегуляции кровотока головного мозга можно выделить несколько. Сюда относятся концепция тканевого давления, миогенная, метаболическая и нейрогенная концепции, которые весьма остро дискутируются в литературе.

Концепция тканевого давления пытается объяснить процесс регуляции суммарного мозгового кровотока чисто механическими факторами. Согласно этой концепции, с ростом АД нарушается процесс фильтрации жидкости вследствие изменения отношений пре- и посткапиллярного давления. Так как 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 АД наблюдается обратная картина. Против существенной роли и универсальности данного механизма говорит тот факт, что ауторегуляторные процессы при снижении перфузионного давления практически не зависят от того, происходит ли это за счет падения артериального или первичного повышения ВЧД. По своей идее данный механизм сходен с феноменом механической стабилизации мозгового кровотока, о котором говорилось выше.

В основе миогенной концепции, детально разработанной Фольковым (1964), лежит феномен, впервые описанный В.И. Остроумовым (1876), а затем подтвержденный в опытах Бейлисса (1902) и заключающийся в том, что мышечная оболочка артерий реагирует сокращением на повышение и расслаблением на снижение внутрисосудистого давления [69]. Для сосудов мозга основным действующим фактором, стимулирующим ауторегуляцию при колебаниях АД, служит изменение трансмурального давления, поэтому изменение сосудистого сопротивления мозга бывает значительно больше, когда падение перфузионного давления вызывается повышением венозного, чем снижением АД. Возможное влияние повышенного тканевого давления при росте венозного давления исключалось в этих исследованиях обширной краниотомией.

Таким образом, миогенный механизм может играть определенную роль в регулировании суммарного мозгового кровотока при изменениях артериального, а точнее – трансмурального давления. Последнее, может вносить осложнения в процесс регулирования, поскольку контрдавление на мозговые сосуды со стороны ликвора во многом зависит и от изменений венозного давления. Трудно также в настоящее время предрешить, как в этом механизме реализуется звено обратной связи, - этот важный элемент регуляторной цепи.

Метаболическая концепция регуляции суммарного мозгового кровотока обычно выдвигается в обзорных статьях, посвященных данной проблеме, на первое место. Указанная концепция предполагает, что первичное изменение перфузионного давления ведет к сдвигу кровотока, и это сказывается на концентрации вазоактивных метаболитов в периваскулярном пространстве, вторично ведущей к изменению просвета сосудов. К таким вазоактивным веществам относятся CO_2 , кислые продукты метаболизма, ионы калия и т.д. В настоящее время уделяется много внимания в этом процессе роли рН экстрацеллюлярной и ЦСЖ как фактору, действующему на сократительные гладкомышечные элементы сосудов. Таким образом, метаболическая концепция регуляции мозгового кровотока при изменениях перфузионного

давления в одной из наиболее конструктивных ее трактовок сводится к тому, что при его росте происходит усиленное вымывание CO_2 и рост рН среды, приводящее к вазоконстрикции; при снижении перфузионного давления наблюдается обратная картина. С биофизической точки зрения метаболический механизм можно расценивать как регуляторное звено с обратной связью, обладающей существенной временной задержкой. Если к этому добавить то обстоятельство, что сам процесс накопления метаболитов также требует определенного времени, то трудно ожидать, чтобы данный механизм был способен обеспечивать в должной степени динамичное регулирование.

Нейрогенная концепция ауторегуляции мозгового кровотока приобретает в последнее время все больше сторонников. В пользу этой концепции свидетельствует ряд фактов. Во-первых, наличие многочисленных барорецепторных зон, позволяющих следить за изменениями входного артериального и венозного давления, а также ВЧД, от соотношения которых зависит регионарное мозговое перфузионное давление и трансмуральное давление мозговых сосудов. Указанные барорецепторные зоны расположены уже на входах системы – в области каротидных синусов и луковиц яремных вен. Многочисленные морфологические данные, собранные к настоящему времени показывают, что магистральные сосуды мозга, сосуды Виллизиева круга и отходящие от него стволы, особенно в месте их делений на свои конечные ветви, а также сосуды мягкой мозговой оболочки несут на себе массу сплетений мякотных и безмякотных волокон, которые можно рассматривать как афферентный компонент регуляторного механизма мозгового кровообращения. Многочисленные барорецепторы найдены в твердой мозговой оболочке, в ее синусах, в менингеальных сосудах, а также в мягкой мозговой оболочке в большой затылочной цистерне, и имеются все основания полагать, что они составляют специфическое барорецепторное поле, которое можно быть источником регуляторного воздействия на мозговые сосуды в ответ на повышение внутричерепного ликворного и венозного давления.

Вторая группа фактов касается эфферентного звена нервной регуляции. Гистохимический флуоресцентный метод показал, что сосуды Виллизиева круга, его ветви, пиальные артерии (до сосудов диаметром 20 мкм) снабжены адренергическими нервами, которые являются постганглионарными и происходят из верхнего симпатического ганглия, а единичные волокна – из звездчатого ганглия. В адвентиции внутримозговых артериол электронно-микроскопические исследования выявили наличие миэлинизированных, в том числе адренергических волокон. Получены также доказательства наличия в сосудистой системе мозга и холинэргической эфферентной иннервации.

Приведенные результаты морфологических исследований подтверждаются экспериментальными данными физиологического плана. Так, в последнее время показана высокая чувствительность сосудов мозга к действию на их стенку катехоламинов.

Другая группа исследований, посвященная экспериментальному доказательству участия нервного контроля в регуляции мозгового кровотока путем раздражения или перерезки симпатических ганглиев и стволов, весьма

обширна, но разнородна как по подходу к проблеме, так и по полученным результатам.

В ранних экспериментах было показано, что стимуляция парасимпатических нервов ведет к дилатации, а симпатических – к констрикции поверхностных сосудов мозга, однако величина изменения просветов сосудов, по данным прямых измерений, оказалась весьма малой. Количественное измерение мозгового кровотока показало прямое влияние вегетативной иннервации на мозговые сосуды. При раздражении шейных симпатических нервов корковый кровоток уменьшается на 20%, а при перерезке этих нервов, так же как и при раздражении парасимпатических волокон лицевого нерва, кровоток возрастает на 25%. В малых поверхностных сосудах в субарахноидальном пространстве кошки во время стимуляции симпатического ствола отмечено существенное уменьшение просвета сосудов и снижение кровотока.

Вместе с тем имеется значительное число исследователей, не находивших изменений мозгового кровотока при стимуляции и перерезках симпатических и парасимпатических волокон, а ряд авторов высказывает сомнение в какой-либо значимости нервного контроля в системе мозгового кровообращения.

Таким образом, исследования о влиянии симпатической и парасимпатической иннервации на состояние мозгового кровообращения дали весьма противоречивые результаты; одной из причин могут быть погрешности методического плана. Действительно, выявление роли симпатической иннервации в деятельности вегетативных систем представляет собой, достаточно сложную задачу. При этом эффект раздражения или перерезки симпатических нервных стволов влияет не столько на состояние покоящейся системы, сколько на характер ее функционирования, т.е. для выявления эффекта следует вывести систему из равновесия, что может быть достигнуто с помощью функциональной нагрузки на ее входы. Ярким примером этого может служить эффект Орбели - Гинецинского, когда влияние раздражения симпатического нерва на мышцу выявляется только на фоне ее утомления и при выполнении функциональной задачи. В этом плане могут представить интерес факты, полученные на кошках с двухсторонней симпатикотомией, показывающие, что уровень мозгового кровотока существенно не изменяется, но резко искажаются реакции системы мозгового кровообращения на изменения АД: значение коэффициента регуляции заметно уменьшается. Таким образом, эффект симпатической иннервации требует для своего выявления особой формы эксперимента.

В осуществлении нейрогенного механизма ауторегуляции мозгового кровообращения пусковым механизмом может служить раздражение не только баро- и тензорецепторов, но также и хеморецепторов. Полагают, что многочисленные нервные окончания, выявленные на отрезке внутримозговой артерии, который окружен Вирхов – Робиновским футляром, заполненным экстрацеллюлярной мозговой жидкостью, являются хеморецепторами, чувствительными к изменению концентрации продуктов тканевого метаболизма. Хеморецепторы, локализующиеся в области хориоидальных

сплетений желудочков мозга и в мягкой мозговой оболочке подзатылочной цистерны имеют связи с симпатической системой и контролируют химический состав ЦСЖ. В твердой мозговой оболочке, особенно в области синусов, также показаны многочисленные хеморецепторы, по-видимому, принимающие участие в рефлекторной ауторегуляции цереброваскулярного сопротивления, поскольку газовый состав оттекающий от мозга крови быстро реагирует на изменения мозгового перфузионного давления.

Влияние на тонус мозговых сосудов некоторых гуморальных факторов, таких как CO_2 , осуществляется не прямым образом, как это следует из метаболической концепции регуляции мозгового кровотока, а с участием нервно-рефлекторного механизма. С помощью динамических методик регистрировались мозговой кровоток и P_{CO_2} в ткани мозга на фоне ингаляции газовой смеси с 10%-м содержанием CO_2 . Сосудистый эффект, если исходит из метаболической концепции, должен был бы опережать изменения P_{CO_2} в ткани мозга, поскольку CO_2 в данном случае проникает в мозг через сосуды и действует прежде всего на сосудистую стенку. В действительности же сосудистая реакция отстает на несколько секунд от изменений P_{CO_2} в ткани мозга. Это дает основание полагать, что для реализации сосудистого эффекта CO_2 необходимо изменение P_{CO_2} в окружающей сосудах среде, откуда, возможно, и поступает дилататорный стимул на церебральные сосуды.

На возможность осуществления миогенной ауторегуляции просвета мозговых сосудов с участием нейрогенного компонента (возможно, по механизму аксон-рефлекса) указывают эксперименты с денервацией пиальных артерий.

Таким образом, есть основания заключить, что нервное звено должно учитываться во всех концепциях ауторегуляции мозгового кровообращения. В пользу этого говорит и тот факт, что данные регуляторные процессы наблюдаются лишь в условиях нормального состояния животного и угнетаются при глубоком наркозе. При переходе от поверхностного к среднему и далее к более глубокому наркозу активные реакции церебральных сосудов претерпевают сложную гамму превращений, которые зависят также от вида и дозы наркоза. Ауторегуляционный механизм довольно легко повреждается также при травматических и гипоксических нарушениях нервной ткани и значительном (ниже 60 мм рт.ст.) снижении перфузионного давления. При этом возникает состояние вазомоторного паралича мозговых сосудов – потеря ими исходного тонуса. Это можно видеть в эксперименте и в клинике при травме, опухолях и ишемии нервной ткани, гипоксических и гиперкапнических состояниях. В пораженных очагах сосуды постоянно расширены и не отвечают или дают извращенные реакции в ответ на приложение вазоактивных веществ и на изменение трансмурального давления. Эти факты трудно понять, если считать, что данный механизм реализуется лишь на тканевом уровне.

В осуществлении ауторегуляционной компенсаторной реакции, возникающей при изменении перфузионного давления, отдельные участки сосудистой системы головного мозга участвуют неодинаково. Особое значение в процессе регуляции мозгового кровообращения имеют магистральные

артерии мозга; для пиальных артерий типичной является реакция вазодилатации, а для внутримозговых – вазоконстрикции. Эта противонаправленность реакций пиальных и внутренних артерий мозга, которая наблюдалась в ответ на CO_2 , кажется малоцелесообразной, и одно из немногих возможных объяснений этого явления может быть основано на особенностях биофизической структуры системы внутричерепного кровообращения и реологии крови. Действительно, сужение внутримозговых артерий может обеспечить дополнительный объем для расширения пиальных артерий. При этом суммарное гидродинамическое сопротивление сосудистой системы должно несколько уменьшиться, поскольку вязкость крови в артериях мелкого калибра меньше вследствие эффекта Фореуса – Линдквиста. Поэтому возрастание сопротивления в мелких артериях при их констрикции будет не столь значительным, как одновременное падение сопротивления пиальных артерий. Данные рассуждения указывают на возможность скоординированного участия в регуляции суммарного мозгового кровотока сосудистых механизмов различных локализаций.

Разбирая вопросы, связанные с механизмами ауторегуляции мозгового кровообращения при измененных гемодинамических условиях – колебаниях перфузионного и трансмурального давлений. Эти реакции не исчерпывают всего многообразия регуляторных процессов в системе мозгового кровообращения. Не разбирая этого вопроса в полном объеме, указываем на влияние состава притекающей к мозгу крови на тонус мозговых сосудов – особенно это относится к CO_2 и эндогенным физиологически активным веществам.

При стабильном перфузионном давлении максимальные величины вазодилатации наблюдаются при P_{CO_2} в артериальной крови до 80 мм рт.ст., а минимальные – до 20 мм рт.ст. В этих пределах мозговой кровоток почти линейно следует за изменениями P_{CO_2} . Такие вазоактивные вещества, как адреналин и норадреналин, гистамин, ацетилхолин и т.д., также оказывают значительное влияние на тонус мозговых сосудов. Анализ механизма действия этих веществ сильно затруднен их неспецифическим влиянием на системное кровообращение. Кроме того, они могут менять тонус мозговых сосудов, действуя как непосредственно на сосудистую стенку, так и опосредованно, повышая метаболизм корковых клеток прямым путем или через восходящую активирующую систему ретикулярной формации ствола. Следовательно, и в этих реакциях может сказаться регулирующее влияние нервной системы. Об этом свидетельствует также факт, что разрушение определенных структур мозга влияет на реакцию его сосудов при ингаляции CO_2 .

В настоящее время накоплено немало данных и об изменениях мозгового кровообращения при раздражениях рецепторных зон в различных внутренних органах. В свою очередь при значительных нарушениях внутричерепного кровообращения, особенно в области ствола, возникают компенсаторные системные сосудистые реакции (например, известный рефлекс Кушинга при острой внутричерепной гипертензии).

Таким образом, с каждым годом накапливается все больше фактов, свидетельствующих в пользу нейрогенного механизма, играющего важную роль в регуляции кровотока головного мозга как единого функционального звена. Подводя итог приведенным материалам, которые представляют собой далеко не полный обзор работ, посвященных проблеме регуляции суммарного мозгового кровотока, отметим прежде всего существование нескольких точек зрения на физиологические механизмы, лежащие в основе данного процесса, порой противоречащих друг другу. При этом проблема с каждым годом становится все более и более сложной, поскольку число противоречивых фактов непрерывно растет. По-видимому, используемые в настоящее время подходы к исследованию проблем регуляции мозгового кровообращения ещё далеки от совершенства.

Следует ещё раз подчеркнуть, что внутричерепное кровообращение 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.

В связи с этим обращает на себя внимание следующее противоречие: с одной стороны, большинство исследователей признают данное обстоятельство, но с другой, воздействуя на систему регуляции мозгового кровообращения каким-то одним фактором, либо производя фиксированную перестройку в системе (перерезки, раздражения), ставят перед собой задачу понять механизм ее деятельности. Вряд ли такая постановка задачи правильна на нынешнем уровне знаний о функционировании системы регуляции мозгового кровообращения, хотя она была оправдана в прошлые годы и позволила выявить основные факторы, участвующие в регуляции мозгового кровотока. Такой подход привел, к существованию в настоящее время нескольких альтернативных представлений о каком-то одном ведущем механизме регуляции мозгового кровообращения и к дискуссии между исследователями, которая пока мало продвинула решение данной проблемы.

В этом плане, особенно учитывая растущее признание нейрогенного механизма регуляции мозгового кровообращения, весьма интересной кажется гипотеза, предполагающая наличие особого центра в основе биофизической структуры суммарной регуляции мозгового кровотока. Эта гипотеза подкрепляется факторами, показывающими, как при раздражении определенных мозговых центров, например стволовых структур и ретикулярной формации, происходит изменение кровотока в пилальных сосудах независимо от колебаний системного АД, либо изменяется реактивность церебральных сосудов к действию некоторых вазоактивных веществ (например, уже упомянутый эффект изменения реактивности к CO_2). Действительно, сложность биофизической структуры изучаемой системы и многообразие ее функциональных механизмов заставляет предположить, что регулирование мозгового кровотока является также достаточно сложным многокомпонентным процессом.

Очевидно, описанные к настоящему времени различные механизмы регуляции мозгового кровообращения представляют собой лишь отдельные звенья единой системы регулирования. В условиях нормальной жизнедеятельности организма процесс регулирования является скорее всего не суперпозицией независимых друг от друга механизмов, а результатом их скоординированного участия. В связи с этим достигаемый эффект регулирования зависит не только от поступающих стимулов, но и от состояния самой системы и представляет собой оптимизированное решение для каждой данной конкретной ситуации. Последнее, в частности, предполагает неоднозначность реакций на сходные стимулы, с чем постоянно сталкиваются исследователи, занимающиеся экспериментальным изучением этого процесса. Во всяком случае, данное предположение следует расценить как весьма конструктивное для дальнейшего изучения такого сложного процесса, как обеспечение нормального кровообращения мозга в различных ситуациях. Однако следует отдавать себе отчет в том, что пока нет данных о структуре и локализации такого центра. Возможно, речь идет о группе «подцентров», разбросанных по разным отделам ЦНС в сосудодвигательном центре, гипоталамусе и т.д., обеспечивающих некоторое эволюционно обусловленное функциональное единство, констелляцию подцентров.

Регулирующая система мозгового кровообращения, состоящая из подцентров, до определенных пределов замкнута, но в критических ситуациях она, по-видимому, включается в контакт с общими системами кровообращения и дыхания (например, рост АД при внутричерепной гипертензии). Последнее дает основание ожидать, что в плане дальнейшей разработки этого предложения может быть перспективным выявление нарушений мозгового кровообращения в различных патологических условиях, а также в сравнительно-физиологическом плане, на представителях разных классов позвоночных.

Изучение системы регуляции мозгового кровообращения с указанных позиций требует и разработки новых подходов к исследованию. Перспективным может быть подход с позиций изучения сложных систем с использованием методов математического моделирования. Иллюстрацией такого подхода может быть пример анализа динамики изменения кровенаполнения головного мозга и ВЧД при нормализации уровней этих показателей после воздействия на входные характеристики системы с помощью ортостатической пробы.

Резюмируя материалы этого раздела, следует заключить, что биофизическая структура регуляции суммарного мозгового кровотока может включить в себя прежде всего ответственные за ауторегуляцию суммарного мозгового кровотока при изменении условий притока или оттока крови от черепа звенья и взаимосвязи, определяющие как прямые регуляторные воздействия, так и контуры обратной связи. Они основаны на миогенном и метаболическом механизмах, а также на наиболее ёмком по возможностям виде регуляции – нейрогенном механизме. Последний способен наиболее полно объяснить всю богатую феноменологию, наблюдаемую при изучении

регуляторных процессов в системе мозгового кровообращения как единого функционального звена.

Данный феномен включает в себя и звенья, влияющие на исходный уровень суммарного мозгового кровотока, на фоне которого осуществляются ауторегуляционные процессы. Сюда относятся химизм крови, а именно ее газовый состав, рН, содержание различных вазоактивных веществ, а также уровень возбудимости центральных образований головного мозга. Эти регуляторные факторы детально не обсуждались, поскольку последнее потребовало бы привлечение для анализа чрезвычайно большого числа публикаций, мало связанных с биофизическими аспектами рассматриваемых проблем. Названные звенья, оказывают влияние на активность ауторегуляционных процессов и для полноты представления проблемы их следует рассматривать как самостоятельные входы системы регуляции суммарного мозгового кровотока.

Закономерности, лежащие в основе деятельности системы внутричерепного кровообращения, как следует из материалов укладываются в изложенные выше представления о биофизической структуре упомянутой системы как единого функционального звена.

Важным следствием приведенных рассуждений является вывод о том, что такая система характеризуется неоднозначностью ответов на сходные стимулы, хотя в некоторых случаях могут наблюдаться жесткие корреляции. Это относится не только к характеристикам, отражающим функционирование самой системы – уровням кровенаполнения головного мозга и ВЧД, а также их периодическим составляющим – пульсовым и дыхательным волнам, но и результатам деятельности системы регулирования суммарного мозгового кровотока. Данное обстоятельство должно учитываться при анализе фактического материала, получаемого при изучении системы мозгового кровообращения как в нормальных условиях, так и при различных воздействиях и состояниях организма.

Другим важным следствием является положение о том, что изучение закономерностей системы внутричерепного кровообращения, учитывающее особенности ее биофизической структуры, требует специальных подходов, адекватных сложности исследуемого объекта. В этом плане, одним из перспективных путей служит использование системного подхода, в арсенале которого имеется хорошо отработанный аппарат математического моделирования. Такой подход позволяет не только учитывать отдельные частные зависимости, информацию о которых дает физиологический эксперимент, но и сочетать их с другими зависимостями, т.е. дает возможность анализировать особенности функционирования изучаемой системы в целом.

Он может быть результативным как в случае выяснения динамики показателей, характеризующих состояние системы при различных воздействиях на организм, так и в случае патологии, где использование моделей может подсказать, какие вариации изменений в функционировании системы или сдвигов входных величин исследуемой системы могут привести к явлениям, наблюдаемым в реальном объекте [70, 71].

Третьим важным следствием из приведенных материалов нужно считать то обстоятельство, что функционирование рассматриваемой системы существенно изменяется при нарушении ее целостности. Это относится в первую очередь к биофизическим связям в ней, которые изменяются, например, при вскрытии черепной коробки.

И, наконец, четвертым следствием являются данные, указывающие на сложность организации системы суммарной регуляции мозгового кровотока, ее зависимость не только от комплекса внешних по отношению к этой системе воздействия, но и от состояния самой системы. Это дает в свою очередь повод усомниться в том, что регулирование суммарного мозгового кровотока вряд ли ограничивается каким-либо одним функциональным механизмом при жесткой корреляции отдельных показателей. Очевидно, имеем дело со сложным и скоординированным процессом, одним из вероятных путей реализации которого может быть функциональный центр регуляции суммарного мозгового кровотока [72, 73].

11. Результаты собственных исследований

Картина изменения скорости резорбции ликвора и сопротивления оттоку изучалась исследователями (Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С., Абеуов Б.А., 1985) как при условии ступенчатого повышения ВЧД, так и при ступенчатом снижении этого повышенного давления у одних и тех же животных. При этом обнаружены гистерезисные явления: при одном и том же уровне ВЧД скорость резорбции ЦСЖ оказалась больше, а сопротивление резорбции меньше на этапе снижения ликворного давления по сравнению с предшествовавшим этапом повышения давления. Эти данные свидетельствуют, с одной стороны, о расширении просвета ликворовыводящих путей или включении альтернативных каналов оттока, а с другой – о некотором запаздывании восстановления их до исходного состояния при снижении повышенного давления. Следовательно, пути оттока ликвора после снятия деформирующей нагрузки могут временно находиться в состоянии остаточной упругой деформации [74, 75, 76].

Из результатов наших исследований вытекает, что при относительно низких уровнях ВЧД практически не наблюдается заметной разницы между давлением в большой цистерне мозга и парасагиттальной области субарахноидальной полости. По мере увеличения ВЧД постепенно увеличивается градиент давления между этими точками и становится заметным при больших его уровнях (при 1500 мм вод.ст – 14,71 кПа градиент составляет в среднем 18,3 мм вод.ст. – 0,18 кПа). Возникновение градиента давления между большой цистерной мозга и парасагиттальной областью субарахноидальной полости, согласно полученным данным, обусловлено увеличением объемной скорости резорбции ликвора. Столь сравнительно незначительная разница при высоком ВЧД позволила нам принять созданное давление в большой цистерне за давление во всей субарахноидальной полости,

а ликвороносные каналы достаточно широкими для свободного сообщения со всеми областями краниоспинальной системы (таблица 5).

Дозированное ступенчатое повышение ликворного давления сопровождалось фазовыми изменениями венозного давления в сагиттальном синусе: подъем в начальных стадиях повышения ВЧД (до 600-700 мм вод.ст – 5,88-6,86 кПа), некоторое снижение при значительном увеличении давления ЦСЖ (выше 800 мм вод.ст. – 7,84 кПа). Возникает вопрос, какова причина повышения давления в синусах при повышенном ВЧД. В первую очередь приходит мысль, что это связано с повышением системного венозного давления. Но экспериментальные данные опровергают указанные измышления. Повышение ликворного давления мало влияло на давление в яремной вене и только с увеличением ВЧД выше 800-900 мм вод.ст. (7,84-8,81 кПа) наблюдалось небольшое его повышение. Следовательно, связать изменение давления в синусах с изменением венозного давления невозможно.

Таблица 5 – Общая характеристика объема экспериментальных исследований при резобции ликвора

| Характер воздействия | Регистрируемые показатели | Количество животных | Число наблюдений |
|--|------------------------------------|---------------------|------------------|
| Дозированное изменение ВЧД искусственным ликвором | СРЛ, СПЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 19 | 19 |
| Длительное одномоментное повышение ВЧД искусственным ликвором до 500 и 1000 мм вод.ст. | СРЛ, СПЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 17 | 17 |
| Периодическое дыхание | СРЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 15 | 15 |
| Наркоз закистью азота | СРЛ, СПЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 8 | 8 |
| Наркоз фторотаном | То же | 8 | 8 |
| Введение норадrenalина | СРЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 12 | 36 |
| Антиортостаз (-90°) | То же | 14 | 28 |
| Изменение дисперсионного состава ЦСЖ | СРЛ, СПЛ, ВЧД, дыхание | 22 | 66 |
| Свинцовая интоксикация | СРЛ, СПЛ, ВЧД, СД, АД, ВД, дыхание | 28 | 84 |

Во-вторых, повышение давления в синусах намного выше, чем изменение системного венозного давления. В-третьих, они не совпадают во времени: когда произошли большие сдвиги давления в синусе, системное венозное давление не подвергалось изменению, и наоборот, когда давление в синусах имело тенденцию к снижению, произошло некоторое повышение уровня системного венозного давления. Не представляется также возможным связать изменение давления в синусах при повышении ликворного давления со сдвигами системного артериального давления. По-видимому, при повышении ВЧД

непосредственной причиной изменения давления венозной крови в синусах является само повышение ликворного давления: с одной стороны, оно усиливает резорбцию ликвора, тем самым увеличивает объем крови в синусах, а с другой – приводит к прижатию, т.е. деформации синусов с уменьшением их вместимости и затруднением оттока крови. При этом возникает другой вопрос, почему эти механизмы хорошо срабатывают при относительно низком (до 700 мм вод.ст. – 6,86 кПа) и слабо действуют при высоком ВЧД? По всей вероятности, стенки синусов на определенном этапе ступенчатого повышения ВЧД становятся ригидными, в результате чего дальнейшее повышение ликворного давления не оказывает деформирующего эффекта на стенки синусов. Одновременно на этом этапе происходит некоторое пережатие корковых вен в местах перехода в синусы, в связи с чем ограничивается количество крови, поступающей в синусы [77, 78, 79].

Повышение синусного давления создает дополнительное препятствие оттоку ликвора, о чем свидетельствует разница высоты сопротивления, определенного по абсолютному ВЧД (CP_1), и сопротивления (CP_2) с исключением венозного давления в синусах. Однако, давление в синусах не является единственным причинным фактором, создающим сопротивление оттоку ЦСЖ. Действие его проявляется на фоне влияния других факторов, что видно из кривой сопротивления с исключением давления в синусах.

В соответствии с законом Пуазейля при ламинарном режиме течения ЦСЖ по каналам оттока и постоянстве просвета этих каналов график зависимости коэффициента сопротивления CP_2 от уровня ликворного давления должен иметь форму изолинии. Но фактически мы имеем неправильную кривую, где можно заметить некоторое уменьшение сопротивления CP_2 по мере роста ликворного давления выше 800-900 мм вод.ст. (7,84-8,82 кПа). Наиболее вероятная причина этого - нарастающее увеличение путей оттока под действием повышенного ликворного давления.

Следовательно, зависимость резорбции ликвора от ВЧД не является линейной в связи с участием в оттоке ЦСЖ других факторов, значения которых не стабильны. Кривая этой зависимости как бы состоит из двух отрезков. Первый отрезок – результат препятствующего влияния повышения давления в синусах, второй – результат некоторого снижения давления в синусах и увеличения просвета путей оттока. Отсюда зависимость скорости резорбции ликвора от фильтрующего давления более строгая, чем от абсолютного уровня ликворного давления.

В литературных источниках приводятся сведения о возможности рассасывания части ЦСЖ через лимфатическую систему, в частности некоторые авторы (Ланцов А.А., 1977; Bradbury et al., 1981; Nasuo et al., 1983; Erlich et al., 1986 и другие) после введения индикатора в субарахноидальное пространство находили метки в зрительных и обонятельных нервах, лимфатических узлах головы и шеи. Учитывая эти данные, можно полагать, что в наших экспериментах, поступление ЦСЖ в лимфу, по всей вероятности, происходит через периневральные пространства черепно-мозговых нервов.

Как видно из приведенных результатов, повышение ВЧД в два раза вызвало практически на такую же величину увеличение скорости лимфотока. Это соотношение является прямой зависимостью объемной скорости от давления и согласуется с законом Пуазейля. Если в ответ на повышение ВЧД происходило бы расширение путей оттока ликвора, связанных с лимфатической системой, то скорость лимфотока не имела бы прямо пропорциональной зависимости от ВЧД. Следует также отметить, что сопротивление оттоку ликвора через лимфатические пути по мере роста уровня ВЧД увеличивается, а изменение общего сопротивления резорбции имеет фазовый характер: рост сопротивления при относительно малом увеличении ВЧД и снижение при высоких уровнях ликворного давления [80, 81, 82, 83].

Таким образом, установление факта участия в резорбции ЦСЖ лимфатической системы головы и шеи не опровергает высказанную выше точку зрения об увеличении путей оттока ликвора при повышении ВЧД. Напротив, результаты представленной экспериментальной работы в определенной степени подтверждают ранее указанное предположение. В частности, в пользу этого можно привести следующие аргументы: более интенсивное увеличение резорбции ликвора, выходящие за пределы прямо пропорциональной зависимости между скоростью оттока и давлением; падение сопротивления оттоку ликвора при высоком уровне ВЧД.

Высокие коэффициенты корреляции лимфотока с артериальным давлением и дыханием ($r=0,742$ и $0,665$), по-видимому, также не случайны. Имеются сведения (Полосухин А.П., 1952 и другие) о влиянии на лимфоток АД и передачи через рядом лежащие кровеносные сосуды пульсовых и дыхательных колебаний. В наших экспериментах влияние этих факторов, возможно, также имело место. В частности, при ВЧД 500 мм вод.ст (4,90 кПа), где повышение лимфотока в начальных этапах не сопровождалось поступлением индикатора из цереброспинальной полости в лимфу. При повышении ликворного давления до 1000 мм вод.ст. (9,80 кПа) эти факторы, возможно, также принимали участия, но интенсивное поступление меченого альбумина в лимфу отодвигает их значение на второй план, выдвигая на первое место увеличение лимфотока за счет поступления в лимфатическую систему ликвора.

У животных с дыханием Биота наряду с циклическим изменением дыхания обнаружены периодические колебания артериального и венозного давления и цикличность резорбции ликвора. Отсутствие строго избирательной совпадаемости отдельных циклических изменений давлений в сосудистой системе не позволяет связать непосредственную причинную обусловленность периодических изменений артериального и венозного давлений и цикличность резорбции ликвора с влиянием дыхательных движений грудной клетки или действием самого дыхательного центра. Правда, на начальных этапах возникновения патологического процесса циклические изменения со стороны дыхательной системы и периодические колебания давления в сосудах бывают более или менее согласованными: дыхательные осцилляции на записях артериального и венозного давления хронологически следует за дыхательными

движениями грудной клетки, а само начало периодических изменений со стороны сосудов предшествует циклу дыхания. Когда же периодические изменения артериального и венозного давлений характеризуются выраженной волнообразностью, нарушения согласованности функциональной деятельности дыхательной и сосудистой систем становятся отчетливыми: исчезают дыхательные осцилляции на записях артериального и венозного давлений и возникает асинхронность между колебаниями давления в сосудах и циклами периодического дыхания. В тоже время сохраняется хронологическая согласованность и постоянство в периодических изменениях системного артериального, венозного давлений и резорбции ликвора [84, 85, 86, 87, 88].

На основании анализа полученного материала можно прийти к заключению, что изменения со стороны как сосудодвигательного, так и дыхательных центров при внутричерепной патологии, проявляющейся дыханием Биота, имеет некоторую общую особенность: функциональная деятельность обоих центров приобретает циклический характер и патогенез возникающих нарушений связан с их ишемией.

У обследованных нами подопытных животных в ответ на повышение ВЧД, наряду с появлением периодического дыхания, происходило повышение АД. Патогенез этого явления был установлен в начале XX века Кушингом (Cushing, 1902-1903) и связан с ишемией вазомоторного центра.

Механизм цикличности резорбции ликвора обусловлен, с одной стороны, увеличением сопротивления оттоку ликвора за счет повышения венозного давления в синусах, а с другой – периодическим возрастанием ликворного давления и повышением давления в синусах, обеспечивающими достаточный уровень фильтрующего давления.

Каков механизм повышения уровня венозного давления в сагиттальном синусе и периодических колебаний уровня ликворного и венозного давлений, отражающих на резорбцию ликвора при патологии с возникновением дыхания Биота? Откуда берется энергия для всех этих проявлений? Почему сохраняется постоянство фазовых сдвигов между ними во время расстройств согласованной деятельности дыхательного и сосудодвигательных центров?

В состоянии нормы функциональная деятельность этих центров определенным образом стабильно скоординирована через рефлекторную и гуморальную регуляции (Бокша В.Г., 1980; Неговский В.А, 1986 и другие). Но в условиях патологии может наступить рассогласование в их действиях, как у центров, имеющих свою автономию. Так, Леонов А.Н. (1961) считал, что при анемизации головного мозга дыхательный и сосудодвигательный центры могут находиться в различных индукционных взаимоотношениях. В то же время рассогласование постоянства фазовых сдвигов внутри самой сосудистой системы при патологии не происходит, так как уровень давления на всех участках, а также колебания давления в органах и полостях организма, как в норме, так и при патологии всецело определяются энергией сокращения сердца и состоянием тонуса артериальных сосудов. Следовательно, уровень давления и его колебания во всей сосудистой системе являются производными артериального давления. В зависимости от степени удаления участка сосуда от

сердца происходит соответствующие ослабление давления и увеличение фазового сдвига [89, 90, 91, 92].

Обнаруженный нами у подопытных животных фазовый сдвиг между колебаниями давления в сонной артерии и в сагиттальном синусе вполне согласуется с расстояниями между этими участками сосудистой системы и скоростью движения крови: скорость крови в крупной артерии около 10 см/с, а в мелких сосудах 7,2 см/с (Кованов Г.В., 1981). Колебания ликворного давления при этом, по всей вероятности, совершаются раньше, чем колебания в сагиттальном синусе. Это согласуется и с мнениями Науменко А.И. (1965) и Сресели М.А., Большакова О.П. (1977), которые считают, что пульсация артерии на вены в черепной полости передается непосредственно через ликвор. Таким образом, цикл оттока ликвора совершается на разных участках фазы повышения и понижения ликворного давления и давления в сагиттальном синусе.

В заключении отметим, что терапия, направленная против патологических состояний, при которых возникает периодическое дыхание, должна включать лечебные мероприятия, направленные на устранение анемии мозговых центров и чрезмерного повышения ликворного давления. При этом мероприятия по снижению ликворного давления должна проводится и тогда, когда непосредственной причиной патологии не является повышение ВЧД.

В конце 90-х годов прошлого столетия, методы и способы определения коэффициента жесткости краниоспинальной системы, скорости продукции и резорбции ликвора получили широкое распространение в экспериментальной и клинической практике. Однако в определении этих параметров выявились некоторые расхождения. Было высказано предположение, что на получаемые результаты влияют положение тела, конституционные особенности, наркоз и т.д. [93, 94, 95]

Наши исследования частично подтвердили эти предположения. Так, у собак ликвородинамические показатели зависели от массы живого тела. Однако эти данные, по всей вероятности, первично были обусловлены интрадуральным объемом, так как у животных масса мозга в определенной степени зависит от массы тела. Если исключить доли неокортекса, развивающегося в более поздние эволюционные периоды, то связь между массой тела и мозгом станет более тесной. Однако, это нельзя прямо отнести к клинической практике вследствие того, что у людей с одинаковой массой тела, размеры краниоспинальной системы подвержены широкой variability. В частности, попытки сравнить давление ЦСЖ у людей с нормальной и повышенной массой тела не выявили достоверных различий (Corbett, Mehta, 1983). Подтверждение этому также вытекает из большой зависимости ликвородинамических показателей от размеров краниоспинальной системы, чем от массы тела.

Полученные высокие значения корреляции продукции и резорбции ликвора с длиной черепной части являются дополнительным фактом, подтверждающим, что эти функции в основном осуществляются в краниальном отделе цереброспинальной полости и указывают на то, что в зависимости от

размеров мозга количество органов и аппаратов, участвующих в выполнении этих функций, увеличивается.

Следовательно, при определении ликвородинамических параметров в условиях клиники необходимо производить коррекцию полученных данных на индивидуальные функциональные и анатомические особенности краниоспинальной системы (имеются в виду исходный уровень ликворного давления и индивидуальный интрадуральный объем обследуемого человека).

Применение в клинической практике наркоза закисью азота и фторотана наряду с рядом достоинств выявило некоторые недостатки этих веществ, одним из которых является повышение ВЧД. Экспериментальные исследования с применением закиси азота и фторотана показывают, что после ингаляции закисью азота и фторотана наблюдалось повышение синусного давления, в результате чего происходило снижение величины фильтрующего давления и скорости резорбции ЦСЖ. Уменьшение скорости резорбции возможно также вследствие воздействия анестетиков на молекулярные структуры ликворовыводящих путей. Предполагается, что при использовании некоторых анестетиков наблюдается ряд биологических эффектов: уплотнение липидов клеточных мембран, закупорка пор в мембранах. В частности Portnoy et al., (1983) объясняют увеличение сопротивления оттоку ЦСЖ при применении кетамина в основном изменением конфигурации мембранного протеина в клетках, покрывающих арахноидальные ворсинки. При сравнении сопротивления резорбции до и во время наркоза мы установили, что эти величины при применении фторотана практически равны. Увеличение сопротивления резорбции при ингаляции закисью азота было минимальным и статистически недостоверным, что позволило считать его результатом индивидуальных отклонений.

Следовательно, можно полагать, что при анестезии закисью азота и фторотаном биологические эффекты не являются основными механизмами, ведущими к уменьшению резорбции ликвора.

Увеличение продукции ЦСЖ при ингаляции фторотана, видимо, связано с изменением симпатического тонуса в хориоидальных сплетениях, об этом косвенно можно судить по артериальному давлению, которое во время наркоза снижалось.

Что касается механизма повышения ВЧД при введении в организм норадреналина, то прежде всего приходится думать о двух причинных моментах. На основании полученных данных можно говорить, во-первых, об увеличении сопротивления оттоку, и как следствие, уменьшении скорости резорбции ликвора, во-вторых, об увеличении продукции ЦСЖ в результате изменения тонуса нервной системы. Так, по данным литературы, сосудистые сплетения желудочков мозга снабжены адренэргическими, холинэргическими и пептиэргическими нервными волокнами. Помимо этих причин повышение ВЧД может возникнуть в результате изменения соотношения тонуса вне- и внутричерепных сосудов и увеличения кровенаполнения мозга. В частности, Саратиков А.С. и соавт. (1979) считают, что цереброваскулярные реакции в виде изменения мозгового кровотока и диаметра пиальных сосудов на введение

катехоламинов зависят от двух противоположных эффектов: вазоконстрикторного действия, вызывающего уменьшение мозгового кровотока, и системной гипертензии, ведущей за собой пассивное увеличение кровотока. Возникшее впервые минуты повышение ликворного давления связано с резким повышением системного АД, приводящего к большому притоку крови в мозговые сосуды. Полученные через 5 минут снижение ВЧД, по-видимому, является результатом проявления ауторегуляторных механизмов мозговых сосудов и компенсаторных перераспределений внутричерепных объемов. Однако при постоянной инфузии норадреналина полного снижения ликворного давления не происходит, так как сохраняется эффект системной артериальной гипертензии.

Сопротивление, оказываемое оттоку ликвора, складывается в основном из двух компонентов: первый – постоянное базовое сопротивление, обусловленное гистологическим строением путей оттока ликвора, всецело определяемое данными мертвого животного. Второй – сопротивление, оказываемое давлением венозной крови в синусах твердой мозговой оболочки. В частности, из анализа экспериментальных данных становится ясным, что значительная разница CP_1 в норме и на фоне инфузии норадреналина возникла вследствие различного уровня синусного давления, который возник из-за повышения уровня системного АД.

Некоторое различие в значениях сопротивления резорбции, вычисленное с исключением синусного давления (CP_2) у живых собак и общее сопротивление (CP_1) у мертвых собак, по-видимому, связано с прекращением продукции ЦСЖ у последних, которая из-за специфики используемой методики является конкурентным фактором расхода инфузионной жидкости. Вследствие чего при прекращении продукции ЦСЖ увеличивается скорость расхода искусственного ликвора, а при вычислении получаем уменьшение сопротивления резорбции.

Данные, полученные в опытах с изменением положения тела в пространстве, дают основание считать, что животные способны адаптироваться к гравитационным воздействиям, а при соответствующих тренировках могут переносить их с минимальными функциональными сдвигами. Следует также отметить, что изменение резорбции в состоянии антиортостаза, как и в опытах с норадреналином, в основном обусловлено повышением уровня синусного давления. Однако некоторая доля уменьшения скорости оттока обусловлена и другой причиной. Так, показатель сопротивления резорбции с исключением венозного давления в синусах (CP_2) при антиортостазе несколько выше, чем при горизонтальном положении. По всей вероятности, это происходит из-за увеличения скорости продукции ликвора. Как показывают литературные данные, быстрые изменения ВЧД мало влияют на характер образования ЦСЖ. Следовательно, основным фактором, изменяющим продукцию ликвора при антиортостазе, является изменение мозгового кровообращения.

В литературе описываются случаи возникновения внутричерепной гипертензии вследствие субарахноидального кровоизлияния. При этом основной причиной повышения ВЧД, считается закупорка путей оттока

ликвора форменными элементами крови или продуктами ее распада. Некоторые авторы (Попова Л.М. и соавт., 1982) полагают, что одним из факторов, повышающих ВЧД при менингитах и полирадикулоневритах, является накопление в ликворе высокомолекулярных белков. В последние годы, наряду с примерами эффективного использования люмбальной пункции для введения диагностических и лекарственных препаратов, приводятся данные об осложнениях, связанных с нарушением нормальной ликвородинамики после применения некоторых веществ (Воробьева Е.Н. и соавт., 1985 и другие).

Исследования, проведенные с введением в субарахноидальную полость альбумина, эритроцитов и макроагрегата, свидетельствуют о том, что у веществ размерами частиц 8 мкм и выше эффект уменьшения резорбции более выражен и длителен во времени. Радиоавтографические исследования показали, что ослабление интенсивности резорбции ликвора при введении в субарахноидальную полость веществ, состоящих из крупных диспергированных частиц, обусловлено закупоркой путей оттока ликвора, находящихся в основном на стенках синусов и парасагиттальной области твердой мозговой оболочки. При этом закупорка остается и по истечении 7 дней после поступления веществ в субарахноидальную полость. Некоторое увеличение скорости резорбции и уменьшение сопротивления оттоку при высоких уровнях ВЧД через 3 часа после введения альбумина можно объяснить «феномен проталкивания». Механизм улучшения резорбции ликвора у всех животных после 7 дней введения веществ по сравнению с 3-часовым промежутком более сложен. Здесь можно допустить участие нескольких причинных моментов: «феномена проталкивания», разрушения застрявших веществ, компенсаторного расширения путей оттока ликвора. По всей вероятности, все эти причинные моменты могут действовать одновременно. В частности, о возможности компенсаторного увеличения путей оттока свидетельствуют наблюдения Барона М.А. и Майоровой Н.А. (1982) – при длительном внутричерепной гипертензии в паутинной оболочке над ликвороносными каналами формируются новые отверстия, усиливающие отток ликвора из субарахноидального пространства.

Результаты проведенных исследований по сути дела углубляют понимание патогенеза, клиники таких заболеваний, как субарахноидальное кровоизлияние, менингиты и др. По крайней мере, становятся более ясным механизм возникновения внутричерепной гипертензии при таких заболеваниях и условия для возникновения остаточных явлений в отдаленные периоды реконвалесценции.

Изучение клиники свинцовой интоксикации и выяснение патогенетических механизмов их возникновения, как указывалось ранее чрезвычайно важным для лечения и профилактики сатурнизма (плюмбизма).

В эксперименте на животных получены модели различной степени тяжести свинцовой интоксикации, которые позволили провести наблюдения за состоянием гемо- и ликвородинамики в процессе развития отравления. Обнаруженные фазовые изменения гемодинамики у экспериментальных животных свидетельствуют о повышении тонуса сосудодвигательного центра в

начальных этапах отравления и снижение его при тяжелой интоксикации. Повышение АД в ответ на увеличение ВЧД известно среди исследователей как феномен, или реакция Кушинга. По нашим данным (Атчабаров Б.А., Абеуов Б.А., Аширбеков Г.К. и другие, 1999), у здоровых собак реакция Кушинга обычно возникала, начиная с уровня ВЧД 1000-1200 мм вод.ст. (9,80-11,65 кПа). Появление этой реакции у животных, находящихся в состоянии легкого свинцового отравления, при относительно низких уровнях ВЧД и парадоксальный характер реакции у животных с тяжелым отравлением являются дополнительными свидетельствами глубоких фазовых изменений в сосудодвигательном центре при свинцовой интоксикации.

Труднее объяснить особенности изменения ВЧД, так как оно обусловлено интегральным влиянием многих причинных факторов (объем мозга и степень его кровенаполнения, интенсивность продукции и резорбции ликвора). При свинцовой патологии все эти факторы могут одновременно влиять на изменение ВЧД, потенцируя или ослабляя друг друга.

Как показали наши исследования, объемная скорость продукции ликвора при воздействии свинца на организм имеет тенденцию к снижению. По-видимому, это связано с возникновением периваскулярного отека в сосудистых сплетениях и уменьшением церебрального перфузионного давления при значительной степени интоксикации. О правомерности такого предположения свидетельствуют некоторые литературные данные. Так, Автандилов Г.Г. (1962) в морфологических исследованиях сосудистого сплетения наблюдал отек стромы вследствие венозного полнокровия. В свою очередь, Go K.G. (1980) уменьшение образования ликвора при отеке мозга объясняют а) уменьшением мозгового кровотока и капиллярной фильтрационной скорости; б) уменьшением церебрального перфузионного давления; в) прерванностью проводящих путей внеклеточной жидкости. Прямая зависимость продукции спинномозговой жидкости от перфузионного давления также была показана в экспериментах Heisey et al. (1983) на кошках.

Фактические данные, полученные в отношении скорости резорбции ликвора, свидетельствуют, что основными причинами, вызывающими уменьшение резорбции ЦСЖ, могут быть: повышение давления в синусах, снижение проходимости путей оттока ликвора. Первый фактор имеет некоторое влияние при легкой степени отравления и теряет свое значение при 20 и 40-дневном интоксикации, так как снижается венозное давление в сагиттальном синусе. Следовательно, остается единственная причина – ухудшение проходимости ЦСЖ через паутинную и твердую мозговые оболочки в венозные синусы мозга. Затруднение на путях оттока может возникнуть в результате как частичной закупорки их просвета крупнодисперстными частицами (белково-клеточная диссоциация) или сужения их просвета вследствие отека мозговых оболочек. Фактор закупорки при свинцовой интоксикации маловероятен – по крайней мере, если он есть, то его роль невелика. По данным Атчабарова Б.А. (1966) при свинцовой интоксикации увеличение белка в ликворе не столь значительно. Для сравнения можно привести данные с радиоактивным альбумином, где несмотря на значительную

концентрацию белка в ликворе, скорость резорбции достоверно не изменялась. Отсюда следует, что основной причиной затруднения оттока ликвора остается сужение ликворовыводящих путей вследствие отечных изменений в их структуре. Такое объяснение согласуется с исследованиями Макашева К.К. (1975), отмечавшейся при свинцовой интоксикации накопление воды в коллагеновых волокнах, из которых состоят паутинная и твердая мозговые оболочки.

Следует отметить, что этот причинный фактор задержки оттока ликвора, как показывает наш материал, появляется уже на ранних этапах развития свинцовой интоксикации и прогрессивно растет по мере утяжеления интоксикации.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что резорбция ЦСЖ является одним из важных факторов, определяющих ВЧД, которая в свою очередь зависит от функционального состояния различных систем целостного организма.

По нашим данным, более полное представление о состоянии резорбции ликвора и аппаратах, участвующих в ней, может дать комплексный учет всех основных физиологических показателей организма. Всесторонний анализ результатов исследования оттока ЦСЖ во взаимосвязи с гемодинамикой, дыханием, продукцией ликвора дает наиболее полную информацию для оценки сопротивления на путях резорбции при внутричерепной гипертензии и гидроцефалии различного происхождения.

Полученные результаты, а также литературные данные навели на мысль, что в повышении резорбции ЦСЖ из субарахноидального пространства могут участвовать дополнительные пути, из которых отток возможен в лимфатическую систему головы и шеи.

В исследовании показано, при ВЧД 500 мм вод.ст. значение сопротивления резорбции и сопротивления резорбции лимфатических путей по сравнению с исходными данными увеличились. У животных с ВЧД 1000 мм вод.ст. значение сопротивления резорбции лимфатических путей продолжали увеличиваться, в то время как сопротивление резорбции, наоборот, уменьшалось.

Со стороны гемодинамики повышение ВЧД до 500 мм вод.ст. приводило к ответному повышению венозного давления в синусах, тогда как системная гемодинамика значительных изменений не претерпевала. Для второй серии (с ВЧД 1000 мм вод.ст.) были характерны более выраженные гемодинамические сдвиги: повышение синусного, системного артериального и венозного давлений.

В обеих сериях внутричерепная гипертензия сопровождалась изменением дыхания в основном в сторону учащения. Исключение составили 4 животных, у которых возникло периодическое дыхание. С учетом возможности влияния на лимфоток тонуса сосудистой системы и дыхательных колебаний проведено исследование зависимости изменения лимфотока от АД и частоты дыхания. Коэффициент корреляции (r) соответственно составил 0,742 и 0,665.

Таким образом, авторы позволили выявить тесную зависимость между уровнем ВЧД, созданного ликворозамещающим раствором, и венозным давлением в сагиттальном синусе твердой мозговой оболочки. Следовательно, характер оттока ЦСЖ при повышении ликворного давления зависит от эффекта меняющегося давления в синусах, диаметра просвета каналов оттока и участия альтернативных путей выведения, включающих лимфатическую систему головы и шеи.

Скорость резорбции ЦСЖ при периодическом дыхании исследовалась на 15 животных, у которых изменение дыхания возникло при значительном ступенчатом повышении ВЧД. При появлении периодического дыхания животные с режима высокого давления переводились на более низкий уровень и начинался новый этап дозированного повышения ВЧД. У большинства животных нарушения проявлялись в основном в форме дыхания, так о нарушении физиологического влияния дыхания на уровень венозного давления, установленного ещё в XVIII веке Альбрехтом Халлером: засасывающий эффект грудной клетки при вдохе приводит к понижению венозного давления. При периодическом дыхании Биота эта классическая формула искажается: циклы дыхания в 60% случаев сопровождались повышением венозного давления в синусе, а при апное в 83% случаев понижением его.

12. Зависимость ликвородинамических показателей от массы тела и размеров краниоспинальной системы и их особенности при различных воздействиях

В настоящее время нет достаточной ясности в представлениях о влиянии анатомических особенностей организма на ликвородинамические показатели. Исходя из того, что этот вопрос представляет определенный интерес для экспериментальной физиологии и клинической практики, проведен анализ экспериментальных данных, полученных у 56 собак. Животные были распределены на три группы: 1-я – 16 собак массой 5,5-8,5 кг, 2-я – 24 массой 9-19 кг и 3-я – 16 массой 19,5-27 кг. У 30 животных определялся коэффициент корреляции (r) массы тела, размеров краниоспинальной системы с ликвородинамическими показателями. Длина черепномозговой части краниоспинальной системы измерялась от средней линии, соединяющей верхние края глазниц, до основания затылочного бугра, а длина спинального отдела – от затылочного бугра до вершины крестцовой кости. Другие размеры ЦСЖ не определялись ввиду отсутствия пригодных для этого ориентиров на поверхности головы и туловища (таблица 6).

Полученные результаты свидетельствуют, что скорость продукции ЦСЖ повышается с увеличением массы тела. Однако выраженное различие прослеживается только между 1-й и 3-й группами ($0,059 \pm 0,008$ и $0,120 \pm 0,016$ мл/мин; $p < 0,01$), разница между 1-й и 2-й не достигает достоверных значений ($0,085 \pm 0,020$ мл/мин; $p < 0,2$). Скорость резорбции ликвора также в зависимости от массы тела увеличивается. При этом разница в скорости резорбции у разных групп имеет тенденцию к увеличению в динамике повышения ВЧД.

Зависимость коэффициента жесткости краниоспинальной системы от уровня ликворного давления имеет экспоненциальный характер, т.е. чем крупнее животное, тем меньше степень экспоненциальной зависимости и, наоборот, чем меньше масса животного, тем больше зависимость. Это особенно становится заметным при уровне ВЧД 500-600 мм вод.ст.

Таблица 6 – Корреляция (r) массы тела и размеров краниоспинальной системы с ликвородинамическими показателями

| Показатели | СПЛ, мл/мин | СРЛ (мл/мин) при ВЧД, мм вод.ст. | | КЖКСС (мм вод.ст./мл) при ВЧД, мм вод.ст. | |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|--|-------------------|
| | | 200 | 500 | 200 | 500 |
| Масса тела | 0,541 p<0,01 | 0,256 p>0,5 | 0,553 p<0,001 | -0,608 p<0,001 | -0,591 p<0,001 |
| Длина: мозговой части черепа | 0,581 p<0,001 | 0,439 p<0,02 | 0,659 p<0,001 | -0,587 p<0,001 | -0,500 p<0,01 |
| спинального отдела КСС | 0,552 p<0,01 | 0,316 p>0,05 | 0,680 p<0,001 | -0,655 p<0,001 | -0,689 p<0,001 |
| общая | 0,561 p<0,01 | 0,341 p>0,05 | 0,691 p<0,001 | -0,604 p<0,001 | -0,675 p<0,001 |

Скорость продукции и резорбции ЦСЖ больше зависит от размеров краниоспинальной системы, чем от массы тела. При этом более выражена корреляция продукции и резорбции с длиной мозговой части черепа, чем с длиной спинальной части. В свою очередь, коэффициент жесткости больше зависит от длины позвоночника, чем от длины мозговой части черепа.

Таким образом, можно заключить, что коэффициент жесткости краниоспинальной системы, скорость продукции и резорбции ЦСЖ имеют значительную зависимость от размеров краниоспинальной системы, которые в определенной степени могут служить критерием оценки и прогнозирования результатов ликвородинамических исследований в каждом индивидуальном случае.

При воздействии препаратов отмечались различные уровни ликвородинамики. Особенности изменения в ликворной системе во время применения наркоза изучались на примере использования закиси азота и фторотана. Влияние этих анестетиков на ликвородинамические процессы, несмотря на относительно длительное их применение, мало изучено, а литературные данные в основном сводятся к констатации повышения ВЧД во время применения этих препаратов.

Проведено две серии опытов (Атчабаров Б.А. и Абеуов Б.А., 1988) на 16 беспородных собаках массой от 12 до 25 кг. В первой серии исследовалось влияние на продукцию и резорбцию ЦСЖ закиси азота (75% закиси азота и 25% кислорода). Во второй серии на 8 собаках влияние на те же параметры анестезии фторотаном. В качестве вводного наркоза применен внутривенно гексенал (30 мг/кг).

Полученные результаты показали, что системное АД при наркозе закисью азота в некоторых случаях имеет тенденцию к понижению, а при фторотановом наркозе, наоборот, в большинстве случаев наблюдается его падение. Системное венозное давление в яремной вене при применении обоих общих анестетиков повышалось. Увеличение венозного давления в сагиттальном синусе также отмечалось в обоих случаях: при использовании закиси азота в среднем на 18,6%, при применении фторотана на 17,5%.

Наблюдения за объемной скоростью продукции ликвора во время наркоза закисью азота выявило небольшое ее снижение - в среднем на 11,6%. Тогда как при анестезии фторотаном объемная скорость продукции увеличилась заметно – в среднем на 36,6%. Между характером изменения АД и продукцией ликвора отмечалась некоторая обратная корреляция: при анестезии закисью азота повышение АД сопровождалось снижением продукции ликвора, в то время как при ингаляции фторотана снижение АД соответствует увеличению продукции ЦСЖ.

С применением обоих общих анестетиков значительно снизилась объемная скорость резорбции ликвора: во время ингаляции закисью азота в среднем на 28,5% и во время анестезии фторотаном – на 29,3%.

Можно заключить, что под действием закиси азота и фторотана происходят определенные сдвиги в нормальном балансе продукции и резорбции ЦСЖ, которые наряду с гемодинамическими изменениями являются одной из причин повышения ВЧД.

Влияние АД и функционального состояния сердечно-сосудистой системы на ликвородинамические процессы до настоящего времени для исследователей остается до конца не ясным. Это связано с особенностями внутричерепного кровообращения, которое способно поддерживать мозговой кровоток на относительно постоянном уровне при значительных изменениях системного кровообращения.

Изучение особенности взаимоотношений гемо- и ликвородинамики в состоянии антиортостаза (-90°) в процессе изменения ВЧД изучались на 14 беспородных собаках. В качестве контроля взяты данные этих же животных в горизонтальном положении (таблица 7).

Известно, что при проведении ортостатических проб, а также в состоянии невесомости или во время ее моделирования путем перевода животного или человека в антиортостатическое положение изменяется вектор гидростатического давления.

В наших экспериментах перевод животного в положение антиортостаза (-90°) сопровождался повышением ВЧД, системного артериального и венозного давления, венозного давления в сагиттальном синусе твердой мозговой оболочки, учащением дыхания. Наиболее заметные сдвиги наблюдались впервые минуты после перевода в положение антиортостаза. Через 10 минут сдвиги первого момента стали несколько сглаживаться, но однако оставались достаточно выраженными: уровень системного венозного давления был выше более чем на 300%, а ВЧД и синусное давление на 200% по сравнению с соответствующими данными в горизонтальном положении.

Искусственное дозированное повышение ВЧД в зависимости от положения тела в пространстве различно влияло на гемодинамику. Ступенчатое повышение ВЧД до 600 мм вод.ст. в горизонтальном положении вызывало ответное увеличение синусного давления, которое несколько снижалось при дальнейшем повышении ВЧД. Со стороны системной гемодинамики заметных изменений в этот период не наблюдалось. В состоянии антиортостаза повышение ВЧД вызывало изменение, как со стороны синусного давления, так и со стороны системной гемодинамики. В частности, АД с каждым этапом повышения ВЧД становилось все выше, а венозное давление, приняв некоторый высокий уровень в начале опыта, оставалось относительно стабильным при дальнейших изменениях ВЧД. Характер динамики синусного давления, обусловленный сочетанным действием ВЧД и изменением вектора гидростатического давления, во время антиортостаза был такой же, как при горизонтальном повышении ВЧД, но, однако отличался большей выраженностью самих изменений.

Таблица 7 – Гемо-и ликвородинамические показатели при повышении ВЧД в условиях антиортостаза -90° (M±m)

| Показатели | Горизонтально | | | | | | Антиортостаз (-90°) | | | | | |
|---|---------------|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 103,6 ±6,4 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 295,7 ±4,1 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 |
| ВЧД, мм вод.ст. | 103,6 ±6,4 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 295,7 ±4,1 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 |
| СД, мм вод.ст. | 90,7 ±6,5 | 255,0 ±23,2* | 269,4 ±29,9* | 290,0 ±43,4 | 316,3 ±59,1* | 306,8 ±40,5* | 245,4 ±15,4 | 298,8 ±15,4 * | 356,3 ±23,7 * | 390,0 ±31,3 * | 308,8 ±42,6 * | 406,3 ±49,8 * |
| СРЛ, мл/мин | - | 0,229 ±0,021 | 0,339 ±0,025 * | 0,446 ±0,029 * | 0,619 ±0,029 * | 0,780 ±0,045 * | - | 0,118 ±0,01 7 | 0,171 ±0,02 0* | 0,249 ±0,02 3* | 0,373 ±0,03 5* | 0,619 ±0,04 4* |
| АД, мм рт.ст. | 108,7 ±2,5 | 111,7 ±2,1 | 111,7 ±2,1 | 113,3 ±2,2 | 113,3 ±2,1 | 115,0 ±2,2 | 120,7 ±1,7 | 121,9 ±2,5 | 125,1 ±2,7 | 131,9 ±4,4 | 136,9 ±4,3* | 143,8 ±4,0* |
| ВД, мм вод.ст. | 42,1 ±6,2 | 42,1 ±6,2 | 42,1 ±6,2 | 42,9 ±5,9 | 42,9 ±5,9 | 42,9 ±5,8 | 164,3 ±8,0 | 181,3 ±9,5 | 187,5 ±13,2 | 193,1 ±19,8 | 190,0 ±17,7 | 196,0 ±16,4 |
| Дыша- ние | 19,4 ±4,8 | 20,6 ±4,8 | 21,4 ±4,9 | 21,4 ±4,9 | 19,5 ±5,0 | 20,1 ±5,0 | 21,5 ±5,8 | 22,6 ±6,0 | 26,3 ±6,3 | 27,3 ±6,4 | 27,4 ±6,4 | 29,2 ±7,0 |
| СР ₁ , мм вод.ст./ мл/мин | - | 1857,1 ±278,3 | 1652,4 ±292,5 | 1607,1 ±302,9 | 1306,8 ±200,9 * | 1094,4 ±151,3 * | - | 3015, 9 ±375, 8 | 2658, 7 ±413, 8 | 2250, 0 ±314, 4 | 1866, 5 ±254, 5* | 1436, 7 ±177, 7* |
| СР ₂ , мм вод.ст./ мл/мин | - | 601,2 ±67,0 | 616,6 ±101,6 | 679,8 ±72,5 | 660,8 ±74,5 | 641,1 ±81,7 | - | 755,6 ±104, 0 | 761,8 ±108, 2 | 779,0 ±128, 3 | 762,3 ±107, 5 | 728,5 ±105, 1 |

* - p≤0,05

Материалы исследования свидетельствуют, что положение тела в пространстве влияет и на изменение скорости резорбции ликвора при повышении ВЧД. Так, в положении антиортостаза при одном и том же уровне ВЧД скорость резорбции оказалась в 1,5-2 раза меньше, чем в горизонтальном положении. Соответственно сопротивление оттоку в положении антиортостаза (-90°) было выше, чем в горизонтальном положении. При этом сравнение значений общего сопротивления (CP_1) и сопротивления, вычисленного с исключением венозного давления в синусах (CP_2) показали, что уменьшение резорбции в основном обусловлено давлением в синусах. Наряду с этим сравнение CP_2 в горизонтальном положении и в состоянии антиортостаза выявило относительно равномерное увеличение в последнем случае.

Следовательно, повышение ВЧД в состоянии антиортостаза (-90°) приводит к ряду неблагоприятных последствий: затруднению оттока крови из полости черепа, повышению АД, снижению скорости оттока ЦСЖ, увеличению сопротивления резорбции (CP_2), которые в комплексе могут вызвать отек мозга и нарушение витальных функций.

Часто при различных формах церебральной патологии, сопровождающихся внутричерепной гипертензией, (опухоли, травмы, менингиты и т.д.) развивается белково-клеточная диссоциация ликвора, однако этот процесс может возникать и при других заболеваниях, не обусловленных поражением мозга. Поэтому уточнение механизмов нарушения ликвородинамики при изменении состава ЦСЖ важно не только неврологии и нейрохирургии, но и для многих других областей медицины.

Влияние изменения дисперсности спинномозговой жидкости на показатели ликвородинамики изучали в опытах на 22 беспородных собаках. Для изменения дисперсионного состава ЦСЖ вводили в субарахноидальную полость вещества с известными размерами молекул: 1-я серия – раствор альбумина, меченого йода 131 (размер молекул 0,015 мкм); 2-я – взвесь эритроцитов, меченных хромом 51 (8,0 мкм) и 3-я – суспензия макроагрегата альбумина, меченого йодом 131 (10-150 мкм). Препараты в дозе 0,2 мл на 1 кг живой массы вводились в большую цистерну мозга, что составляло 0,6-0,9 МБк.

Через 3 часа после введения ВЧД по сравнению с исходным повышалось на 16,0% в опытах с альбумином, на 42,1% с эритроцитами и на 55,7% с макроагрегатом. Поступление в ликвор эритроцитов и макроагрегата заметно снижало скорость оттока ликвора. Уменьшение резорбции, произведенное альбумином, было заметно при относительно низких уровнях дозированного повышения ВЧД (до 200-300 мм вод.ст.) и приближалось к контрольным значениям с увеличением ликворного давления выше 300 мм вод.ст.

Исследования, проведенные через неделю во всех трех группах, выявили тенденцию к нормализации ВЧД. У животных с введением альбумина оно практически было равно исходным значениям. В сериях с эритроцитами и макроагрегатом ликворное давление оставалось несколько повышенным на 14,1% и 19,5% по сравнению с исходными данными. В последних двух группах также наблюдалось некоторое уменьшение скорости продукции ликвора – на

7,6% в опытах с эритроцитами и на 17,4% с макроагрегатом. Проприодимость путей оттока ликвора во всех сериях по сравнению с исследованиями 3-часового промежутка увеличилась. У животных, которым вводился альбумин, кривая скорости резорбции повторяла контрольные значения. В группах, где вводились эритроциты и макроагрегат, резорбция по сравнению с контролем оставался сниженной, особенно это заметно с повышением уровня ВЧД.

На радиоавтографах после введения меченных эритроцитов и макроагрегата видна задержка их в твердой мозговой оболочке и стенках венозных синусов и по истечении 7 дней. Интенсивность накопления радиоактивности была тем выше, чем крупнее размеры диспергированных частиц. У животных, которым вводился радиоактивный альбумин с молекулами размером 0,015 мкм, на радиоавтографах метки не обнаруживались.

Таким образом, на основании экспериментальных исследований можно заключить, что нарушение дренажа ЦСЖ из субарахноидального пространства вследствие поступления и задержки в ликворовыводящих путях «инородных» веществ зависит от размера частиц вещества и сроков их поступления.

13. Некоторые гемо- и ликвородинамические показатели при свинцовой интоксикации

В этой части работы приведены результаты исследования общего состояния, ликвородинамики, а также некоторых вопросов гемодинамики у животных, отравленных свинцом в течение 10, 20 и 40 дней (таблица 8).

Таблица 8 – Гемо- и ликвородинамические показатели при дозированном повышении ВЧД у животных с 10-дневной свинцовой интоксикацией ($M \pm m$)

| ВЧД, мм вод.ст. | СД, мм вод.ст. | СРЛ, мл/мин | СР ₁ , мм вод.ст./ мл/мин | СР ₂ , мм вод.ст./ мл/мин | АД, мм рт.ст. | ВД, мм вод.ст. |
|--------------------|-------------------|------------------|--|--|------------------|-------------------|
| 172,1± 22,2 | 143,3± 21,0 | 0,064± 0,008 | - | - | 117,7± 5,1 | 41,4± 7,7 |
| 200 | 162,5± 18,2 | 0,111± 0,029 | 1726,8± 232,7 | 492,0± 80,2 | 117,8± 8,5 | 44,3± 10,4 |
| 300 | 215,8± 23,7* | 0,18± 0,31* | 1787,0± 217,8 | 370,1± 105,4 | 118,3± 6,5 | 55,0± 14,4 |
| 400 | 284,6± 32,1* | 0,257± 0,042* | 1816,2± 178,8 | 427,7± 122,2 | 119,0± 5,2 | 57,1± 16,0 |
| 500 | 342,9± 36,1* | 0,313± 0,036* | 1752,9± 217,0 | 495,6± 116,7 | 120,0± 5,2 | 60,0± 16,7 |
| 600 | 358,6± 48,8* | 0,441± 0,047* | 1599,2± 253,5 | 551,7± 91,4 | 121,4± 6,0 | 60,7± 17,2 |
| 700 | 364,3± 49,1* | 0,613± 0,086* | 1331,4± 224,7 | 602,8± 39,8 | 124,3± 7,0* | 62,9± 17,6 |
| 800 | 322,1± 57,2* | 0,775± 0,090* | 1031,3± 143,2* | 592,6± 51,1 | 130,0± 7,1* | 64,3± 17,4* |
| *- p<0,05 | | | | | | |

У собак с 10-дневным сроком интоксикации признаков отравления в общем состоянии не отмечалось. Только в крови незначительно увеличилось количество ретикулоцитов (в среднем $8,7 \pm 0,8\%$ при $6,8 \pm 0,4\%$ до отравления), у некоторых животных встречались единичные базофильнозернистые эритроциты (в среднем $0,3 \pm 0,2$ на 10 000 эритроцитов).

У собак, отравление которых продолжалось в течение 20 дней, снижалась масса тела, ухудшался аппетит. У некоторых животных появлялось гноетечение из глаз, у одного – паралич задних конечностей. Изменения в периферической крови стали более заметными: среднее количество ретикулоцитов $12,0 \pm 1,1\%$, а базофильнозернистых эритроцитов – $1,4 \pm 0,4\%$.

Таблица 9 – Гемо- и ликвородинамические показатели при дозированном повышении ВЧД у животных с 20-дневной свинцовой интоксикацией ($M \pm m$)

| ВЧД, мм вод.ст. | СД, мм вод.ст. | СРЛ, мл/мин | СР ₁ , мм вод.ст./мл/мин | СР ₂ , мм вод.ст./мл/мин | АД, мм рт.ст. | ВД, мм вод.ст. |
|------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|
| $146,0 \pm 18,9$ | $122,2 \pm 23,8$ | $0,055 \pm 0,007$ | - | - | $111,3 \pm 4,5$ | $36,3 \pm 10,8$ |
| 200 | $131,7 \pm 20,8$ | $0,130 \pm 0,013^*$ | $1817,1 \pm 315,3$ | $652,9 \pm 114,4$ | $111,6 \pm 4,5$ | $36,3 \pm 10,8$ |
| 300 | $181,7 \pm 24,4^*$ | $0,183 \pm 0,24^*$ | $1908,7 \pm 319,2$ | $750,2 \pm 131,0$ | $112,5 \pm 4,5$ | $35,6 \pm 9,7$ |
| 400 | $215,6 \pm 34,6^*$ | $0,228 \pm 0,026^*$ | $2010,7 \pm 290,5$ | $774,7 \pm 177,6$ | $110,1 \pm 6,3$ | $36,3 \pm 9,8$ |
| 500 | $243,3 \pm 43,9^*$ | $0,295 \pm 0,028^*$ | $1845,8 \pm 214,7$ | $847,2 \pm 161,2$ | $110,1 \pm 7,8$ | $37,5 \pm 9,5$ |
| 600 | $255,0 \pm 62,1^*$ | $0,386 \pm 0,048^*$ | $1726,6 \pm 200,6$ | $816,3 \pm 174,5$ | $113,2 \pm 7,5$ | $37,5 \pm 9,8$ |
| 700 | $251,7 \pm 60,2$ | $0,521 \pm 0,063^*$ | $1562,7 \pm 170,2$ | $786,1 \pm 162,5$ | $115,6 \pm 7,6$ | $40,8 \pm 7,5$ |
| 800 | $246,1 \pm 65,6^*$ | $0,631 \pm 0,070^*$ | $1450,5 \pm 126,1$ | $717,7 \pm 132,9$ | $120,6 \pm 6,6^*$ | $39,4 \pm 7,2$ |

*- $p < 0,05$; СД – синусное давление

Дальнейшее ухудшение общего состояния наблюдалось у животных при 40-дневной интоксикации: слабость, отказ от пищи, значительная потеря массы тела, парезы, эпилептиформные судороги. В периферической крови значительное увеличение ретикулоцитов ($15,5 \pm 1,4\%$) и базофильнозернистых эритроцитов ($8,5 \pm 1,1\%$).

Как видно из приведенных данных, при свинцовой интоксикации происходят фазовые изменения ВЧД: при относительно легких степенях отравления некоторое его повышение, а при более тяжелых – понижение. Эти колебания ликворного давления произошли на фоне изменения продукции, а также резорбции ликвора. В соответствии с изменением резорбции выявлено увеличение показателей сопротивления оттоку. При этом наиболее выражено

увеличение сопротивления резорбции у животных с более длительным сроком отравления.

Полученные в эксперименте данные показывают, что в процессе свинцовой интоксикации происходят определенные сдвиги в состоянии гемодинамики: повышение системного артериального и венозного давлений, а также венозного давления в сагиттальном синусе у животных с относительно малым сроком отравления и понижение этих параметров у животных с наиболее длительным сроком отравления. Наряду с этим, в ответ на ступенчатое повышение ВЧД у животных с легкой степенью отравления повышалось артериальное и венозное давления, тогда как у животных с наиболее тяжелой степенью интоксикации наблюдалось снижение этих показателей. Эти реакции можно расценить как функциональные изменения, обусловленные поступательным развитием патологического процесса в организме, и проявлением фазовых сдвигов в состоянии сосудодвигательных центров [96, 97, 98, 99, 100, 101].

Таблица 10– Гемо- и ликвородинамические показатели при дозированном повышении ВЧД у животных с 40-дневной свинцовой интоксикацией ($M \pm m$)

| ВЧД, мм вод.ст. | СД, мм вод.ст. | СРЛ, мл/мин | СР ₁ , мм вод.ст./ мл/мин | СР ₂ , мм вод.ст./ мл/мин | АД, мм рт.ст. | ВД, мм вод.ст. |
|--------------------|-------------------|------------------|--|--|------------------|-------------------|
| 88,6± 11,4 | 60,3± 6,2 | 0,033± 0,006 | - | - | 99,3± 3,0 | 32,1± 9,4 |
| 200 | 90,7± 7,9* | 0,089± 0,014* | 1264,5± 171,8 | 2173,2± 186,2 | 97,9± 3,4 | 32,1± 9,4 |
| 300 | 96,4± 8,9* | 0,133± 0,017* | 1586,3± 193,9 | 2237,8± 178,4 | 95,0± 4,4 | 33,7± 9,8 |
| 400 | 97,9± 9,6* | 0,204± 0,021* | 1569,7± 175,4 | 2051,1± 177,0 | 92,5± 5,0 | 32,3± 9,3 |
| 500 | 98,6± 9,6* | 0,263± 0,042* | 1557,3± 130,7 | 1920,6± 123,5 | 90,7± 4,7 | 31,7± 9,1 |
| 600 | 95,7± 10,0* | 0,327± 0,040* | 1588,9± 182,8 | 1908,1± 201,3 | 90,0± 15,5 | 25,7± 7,7 |
| 700 | 90,0± 8,5* | 0,409± 0,052* | 1526,3± 158,4 | 1743,4± 168,5 | 84,3± 7,0* | 24,1± 7,0 |
| 800 | 85,7± 8,1* | 0,482± 0,046* | 1515,2± 190,9 | 1628,4± 220,2 | 81,4± 7,0* | 23,9± 7,1* |

*- $p < 0,05$; СД – синусное давление

Таким образом, можно сделать следующие выводы: тонус и возбудимость сосудодвигательного центра в динамике свинцовой интоксикации претерпевает фазовые изменения - повышение с последующим переходом в угнетение. ВЧД с развитием свинцовой интоксикации также имеет фазовый характер: повышение, сменяющееся умеренным снижением при сильной степени интоксикации. Под действием свинца снижаются скорости продукции и

резорбции ликвора, степень выраженности которых зависит от тяжести интоксикации.

14. Токсическое действие свинца

В последнее время возрос интерес к токсическим энцефалопатиям. Нагрузка на центральную нервную систему (ЦНС) различного рода экзогенными веществами в настоящее время довольно высока и продолжает возрастать. На организм человека могут оказывать влияние изделия бытовой химии, особенно при неумелом их использовании, пестициды различных классов, вредные вещества, содержащиеся в выбросах промышленных предприятий, а также в отработанных газах автомобильных двигателей. При таком многообразии химических веществ, воздействующих на человека, возникает необходимость изучения интоксикации не только у работающих на производствах и проживающих вблизи от них, но и у тех людей, которые проживают в сравнительно благополучных местностях.

Анионные поверхностно-активные вещества, свинец и нитраты относятся к распространенным загрязнителям окружающей среды [102, 103, 104, 105, 106, 107].

Количество свинцовых отходов возрастает примерно на 4% в год, всего же в мире по данным 1975 года общее производство свинца из рудников составило 3,6 млн.т. в год. Общий вал производства свинца – первичного и вторичного – около 5 млн.т. [108, 109, 110, 111]. Высшая Американская инстанция по защите окружающей среды от загрязнения (EPA) считает предельно допустимым значением содержания свинцовой пыли в атмосфере жилых районов 0,002 мг/м³.

Свинец - политропный яд, обладающий кумулятивным действием. Свинец имеет два периода полувыведения из организма: из мягких тканей он наполовину выводится за 20 дней, из костей – за 20 лет и более. В костях свинец откладывается в виде нерастворимого трехосновного фосфата свинца. В крови свинец содержится главным образом в эритроцитах. Свинец под влиянием различных факторов (алкоголь, инфекция, травма, нарушения пищевого режима и т. д.) из нерастворимого соединения может перейти в растворимое, поступает в ток крови, вызывая обострение интоксикации. Выводится свинец через кишечник, куда он попадает с желчью или путем мукоцилиарного транспорта из легких в виде нерастворимых соединений, а также с мочой через почки. Другие пути элиминации существенного значения не имеют.

При свинцовой интоксикации поражаются в первую очередь кроветворение на ранних стадиях синтеза гемма, нервная система (энцефалопатия и нейропатия), желудочно-кишечный тракт и почки. Смертельная доза для человека составляет 20 грамм свинца в виде растворимого соединения [112, 113, 114, 115, 116]. При пероральном введении раствора уксуснокислого свинца отмечается ряд биохимических изменений, в том числе увеличение уровня общих липидов [117, 118].

Влияние свинца на нервную систему: острая свинцовая энцефалопатия у взрослых встречается редко, но часто встречается у детей с извращенным вкусом [119]. Резкие формы энцефалопатии проявляются внезапно в виде приступа и могут привести к коме или остановке сердца и дыхания. Концентрация свинца в крови, при которых возникает угроза энцефалопатии, составляет от 80 до 300 мкг/100 мл [120].

При хронической свинцовой интоксикации (ХСИ) увеличение всасывания свинца может привести к проявлениям интоксикации как со стороны центральной, так и периферической нервной системы. Энцефалопатия более часто наблюдается в детстве, возможно, вследствие более высокой чувствительности к свинцу детей, чем взрослых [121].

Иногда бывает трудно провести четкую границу между острой и хронической энцефалопатией, так как то, что считается хронической энцефалопатией, может быть или следствием длительного влияния свинца, или остаточным явлением острых случаев энцефалопатии. Тяжесть энцефалопатии зависит от нескольких факторов, включая интенсивность и продолжительность влияния и возраст.

Слабые симптомы влияния свинца на ЦНС проявляются в виде ослабления умственных способностей, гиперкинезий, агрессивного поведения, потери аппетита, нарушения сна, болей в животе, возникновения рвоты. О неврологических последствиях острой свинцовой энцефалопатии сообщил Божанова Т.П. (1995). В тяжелых случаях при этом могут иметь место возникновение судорог, атрофия коры, гидроцефалия и как следствие – идиотизм. В легких случаях возникает недостаточность двигательной координации и чувственного восприятия (ВОЗ, 1977).

Субклинические нейрофизиологические проявления могут наблюдаться среди детей более раннего возраста с умеренно повышенными уровнями свинца в крови (40-80 мкг на 100 мл.) [122].

Orlando P. et al. (1994) [157] обнаружили более высокие уровни свинца в крови и моче после введения пенициллина детям с гиперреактивностью, чем у контрольных детей, что может говорить о возникновении гиперактивности вследствие воздействия свинца.

Veerula G.R. et al. (1990) [123] выявили неврологические дисфункции у 46 свободных от симптомов детей в возрасте 3-15 лет с умеренно повышенным уровнем свинца в крови (в среднем 48 мкг/100 мл) и сравнили их с детьми, имевшими содержание свинца менее чем 40 мкг/100 мл (в среднем 27 мкг/100 мл). У первой группы оказались более низкие оценки (по шкале умственных способностей Векслера) и худшие результаты в тесте пальцеапястного постукивания, чем у второй группы, но по другим тестам различий между группами не выявлено. Многие авторы склонны считать результаты этих исследований спорными.

Так как хронические эффекты на ЦНС могут быть следствием повторных воздействий высоких уровней свинца, трудно оценить взаимосвязь «доза-эффект» и «доза-ответ» без проведения тщательных дальнейших исследований, включая точную информацию о предварительном воздействии свинца.

Сообщения о периферических свинцовых невропатиях в последние годы редки. В прошлом «висячее запястье», обусловленное параличом лучевого нерва, наблюдалось среди рабочих, подвергнутых массивному воздействию свинца. В редких случаях «висячее запястье» сопровождалось «висячей стопой».

Периферические neuropathies при свинцовой интоксикации характеризуются вовлечением двигательного нейрона, но чувствительность страдает мало. Субклинические невропатии могут быть обнаружены с помощью физиологической техники (Линнамяги Ю.В. и Шоттер А.В., 1990). Измерение скорости проводимости нерва может быть использовано для раннего обнаружения избыточного воздействия свинца, но не для диагноза свинцового отравления у отдельных лиц (Линнамяги Ю.В. и др. 1990).

Замедление нервной проводимости, особенно в нижних волокнах и дистальной части, и электромиографические отклонения, такие как фибрилляции и уменьшение количества двигательных единиц на максимальное сокращение, были найдены у работающих со свинцом со средним уровнем свинца в крови 40 ± 9 мкг/100 мл (максимум 65 мкг/100 мл) без признаков свинцового отравления. Не обнаружено корреляции между неврологическими тестами и биохимическими показателями воздействия.

Современное исследование токсичности свинца на производстве сосредоточено на выявлении взаимосвязи «доза-эффект», особенно при низких уровнях воздействия. Основное внимание уделяется выявлению биохимических и физиологических маркеров субклинической токсичности. Для контроля точности используют рентгеновский флуоресцентный анализ содержания свинца в костях.

«Субклиническая токсичность» отражает концентрацию, согласно которой воздействие химических веществ (в том числе свинца) в относительно низких дозах может оказывать вредное влияние на здоровье, которое при обычных клинических осмотрах не обнаруживается. Кроме явных эффектов, имеют место также скрытые субклинические проявления, которые в последнее время стали биологическими маркерами токсичности:

1. Повышение артериального давления (действие на гладкую мускулатуру);
2. Токсическое действие на кровь (анемия – повреждение гемма);
3. Почечная токсичность (хроническая нефропатия – действие на внутреннюю поверхность проксимальных канальцев);
4. Токсичность свинца в отношении репродуктивной функции – вплоть до самопроизвольного аборта и уменьшения количества спермы с морфологическим ее изменением. Свинец практически беспрепятственно проходит через плаценту;
5. Неврологическая токсичность – двигательный путь периферической нервной системы является основной мишенью токсического действия свинца.

Патологические изменения в этих волокнах обусловлены как сегментной демиелинизацией, так и дегенерацией аксонов [124, 125, 126, 127, 128].

Мышечный паралич разгибателей с вялым свисанием кисти или стопы

издавна считался классическим клиническим признаком отравления свинцом.

Genovese O.M. и соавт. получили фактическое подтверждение бессимптомного замедления скорости проведения возбуждения по двигательному нерву у рабочих с уровнем свинца в крови не выше 70 мкг/дл [129, 130, 131, 132]. Замедление возникало в мелких двигательных волокнах локтевого нерва, что является наиболее чувствительным показателем нейротоксичного действия свинца. В последующем исследовании оно было обнаружено и при дозах 50–40–30 мкг/дл.

Tian X.H. соавт. сообщили о сильной утомляемости и слабости, кратковременной потере памяти у плавильщиков, подвергшихся свинцовому отравлению. Распространенность этих нарушений возрастала в зависимости от уровня свинца в крови [133, 134, 135].

При распределении свинца в организме отмечено, что в мягких тканях происходит наиболее быстрый обмен. В скелете он прочно связывается с костной тканью, составляя 60–90% его общего поступления в организм. В крови 95% свинца соединяется с эритроцитами [136, 137, 138]. Некоторое количество неорганического свинца накапливается в мозгу, главным образом в сером веществе и в базальных ганглиях. Экскреция свинца у экспериментальных животных происходит, главным образом с желчью и выделяется с калом в большем количестве, чем с мочой. У человека свинец выделяется больше с мочой (75–90%) [139, 140, 141]. Отмечается повышение чувствительности к свинцу детей. Подчеркиваются мутагенные, тератогенные и канцерогенные свойства свинца. Отмечают, что, несмотря на многочисленные исследования, механизм действия свинца на клеточный метаболизм остается в большой степени неясным. Некоторые исследования последнего времени вносят сомнения в сложившиеся представления о том, что воздействие свинца ингибирует активность копропорфириноксидазы и феррохелатазы, что в свою очередь ведет к нарушению обмена порфиринов, проявляющемуся клинически увеличением выведения копропорфирина с мочой и накоплением цинк-протопорфирина в эритроцитах. Рассматривая ряд накопленных данных, авторы полагают [142], что определение экскреции копропорфирина не следует рассматривать как метод выбора при диагностике отравления свинцом.

Содержание свинца в питьевой воде может превышать 100 мкг/л, если в системе централизованного водоснабжения применяются свинцовые трубы или свинцовый припой.

ВОЗ рекомендует, содержание свинца в питьевой воде не выше 10 мкг/л, в Канаде и США – менее 5 мкг/л.

Комитет экспертов ВОЗ, рассматривая данные о свинце на своем 26 заседании, постановил, что количество свинца, необходимого для развития патологии у взрослого человека эквивалентно 50 мг/кг массы тела [143]. На 30 заседании Комитета экспертов, был оценен уровень риска для детей, включая грудных, равный 25 мкг/кг массы тела. Результаты обследования детей с концентрацией свинца в крови ниже 25 мкг/дл свидетельствуют о том, что коэффициент интеллектуальности снижается в среднем на 1–3 отметки при каждом повышении концентрации свинца в крови на 10 мкг/дл.

Имеются доказательства связи между воздействием свинца и нарушением интеллектуальных способностей у людей даже при концентрации свинца в крови пределах 7–8 мкг/дл. Комитет ВОЗ высказал мнение, что плод чувствителен к потенциальному воздействию свинца на умственное развитие, как и новорожденный ребенок. Свинец активно переходит через плаценту от матери к плоду, следовательно, уровень свинца в крови женщин детородного возраста, должен быть таким же низким, как и у детей [144, 145, 146].

При концентрации свинца в крови, равной 30 мкг/дл, снижается скорость проводимости периферических нервов, а при концентрации, равной 40 мкг/дл, наблюдается воздействие свинца на почки и репродуктивную функцию.

Каждое 2-х кратное повышение концентрации свинца в крови сопровождалось увеличением систолического кровяного давления приблизительно на 1 мм. рт.ст. (0,133 кПа).

Одним из основных источников выброса в атмосферу свинца является антидетонационные добавки к бензину. Допустимые нормы их содержания составляют (в 1 г/л бензина) в США - 0,13; Германии – 0,15; Японии – 0,31; Австрии, Норвегии, Швеции и Швейцарии – 0,40 г/л при постоянной тенденции к снижению [147, 148]. Правительственная программа Великобритании на период 1984–87 гг. предусматривала снижение содержания свинца в бензине к концу 1985 г с 0,40 до 0,15 г/л. Действующий до 1.01.1990 г стандарт в бывшем СССР (ГОСТ 2084 – 77) допускал содержание свинца до 0,37 г/л [149, 150, 151].

При сжигании такого топлива в двигателях внутреннего сгорания происходит образование галогенных, оксигалогенных и оксидных соединений свинца, поступающих в атмосферу с выхлопными газами в виде аэрозолей. В результате взаимодействия свинца с газами в атмосфере образуются карбонаты, оксикарбонаты и оксиды [152, 153, 154]. Если естественная концентрация свинца в атмосфере воздуха составляет около 0,5 мкг/м³ [155], то в городах с интенсивным загрязнением от автомобильного транспорта она достигает 2,4–5,9 мкг/м³ [156]. Другим важнейшим источником поступления свинца в атмосферу является производство металлов, цемента, сжигание каменного угля [156]. Ежегодный выброс только одной ТЭЦ, потребляющей в сутки 5 тыс. тонн угля, составляет 21 т. свинца.

Результаты обследования 109 жителей г. Алматы и области (1996 г.), не имеющих производственного контакта со свинцом (мужчин и женщин), дают среднюю величину содержания свинца в крови 31,9 мкг/100 мл [157, 158]. Различия приведенных данных обусловлены региональными особенностями содержания свинца в различных природных средах. В организме человека свинец распределяется следующим образом (по мере убывания): ребро – печень – почки – артерии – легкие – сердце – мышцы. Большое значение имеет дисперсионный состав свинецсодержащих аэрозолей. Исследованиями Р.А. Нищего с соавт. установлено, что патогенность свинца в развитии свинцовой интоксикации (сатурнизм, пловбизм) значительно выше у субмикроскопических частиц, чем у крупнодисперсной фазы.

ВОЗ в качестве предварительных нормативов допускает начальное поступление в организм человека свинца с пищей, включая воду, равное 0,05 мг

на 1 кг массы тела. Комитет экспертов ФАО/ВОЗ установил, что допустимый еженедельный прием свинца составляет 3 мг (428 мкг/сут).

По многочисленным источникам отмечаются противоречивые данные о мутагенных свойствах ионов металлов, в том числе и свинца, на структурную организацию хромосом, которые могут стабилизировать двойную спираль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Так называемый тератогенный эффект на ДНК и рибонуклеиновую кислоту проявляется хромосомной абберацией, т.е. увеличением уровня лизосомных ферментов, нарушая тем самым синтез ДНК. Но эти данные не подтверждены другими учеными, проводившими эксперименты на различных группах животных, и клинически наблюдавшими за больными детьми и лицами, долго работающими на свинцовых производствах. Данный вопрос остается открытым для свинца и других тяжелых металлов. Свинец является протоплазматическим ядом, действующим на все органы и системы.

По исследованию китайских ученых [159] отмечается, что содержание свинца в крови у мужчин выше, чем у женщин. Объяснение они видят в том, что свинец в крови соединяется с эритроцитами, количество которых у мужчин выше, чем у женщин.

Наиболее опасными производственными и технологическими процессами, связанными с возможностью свинцового отравления, являются: добыча свинцовых руд, выплавка свинца, аккумуляторное производство (отливка, намазка и формировка свинцовых пластин, сборка аккумуляторов), полиграфическое, кабельное и фарфорно-фаянсовое производство, изготовление и применение свинецсодержащих красок (малярные работы в судостроении) и инсектоfungицидов, приготовление свинцового стекла, плавка баббита и заливка подшипников, газорезка металлических частей, окрашенных свинцовым суриком.

Подсчет скорости экскреции свинца из организма обследуемых больных, показывает, что по мере нарастания тяжести воздействия свинца, скорость выведения его с мочой непрерывно увеличивается. При этом переход от начальной формы свинцовой интоксикации к стадии хронической свинцовой интоксикации (ХСИ) сопровождается повышением скорости экскреции свинца более чем в 2 раза. И скорость выведения свинца с мочой не является стабильной величиной, а изменяется в зависимости от тяжести заболевания, которая в свою очередь зависит от содержания свинца в биосредах.

В работах ученых медицинского института г. Ордженикидзе отмечено, что между концентрациями металлов в воздухе и их содержанием в моче выявлена прямая связь.

Исследования ученых, медицинского института г. Варна, показали, что под действием свинца энергетические процессы в эритроцитах усиливаются. Механизм действия свинца сложен и до сих пор еще в полной мере не раскрыт; предполагают, что он вызывает:

1. Гиперхолестеринемию (этиология не ясна);
2. Эффект лабильности мембран лизосом клетки, их ферментную

дезорганизацию, повреждения митохондрий, изменения в обмене углеводсодержащих биополимеров в органах – мишенях;

3. Гемолиз эритроцитов;

4. Изменения сосудистых стенок, повреждения эндотелиоцитов;

5. Токсическое повреждение клеток эритроидного ростка костного мозга, что обуславливает продукцию неполноценных эритроцитов;

6. Связывание свободных сульфгидрильных групп.

Свинцовая интоксикация при экспериментальном атеросклерозе способствует увеличению гиперхолестеринемии, ускоряет развитие атеросклеротического процесса, что выражается в значительном увеличении общего количества липоидов в стенке аорты, в повышении содержания липопротеидов в сыворотке.

Атеросклероз артерий головного мозга может лежать также в основе энцефалопатий при ХСИ. Показатель смертности от поражения сосудов головного мозга среди рабочих, подвергавшихся интенсивному воздействию свинца, значительно превышает средний уровень среди населения.

В генезе поражений головного мозга при ХСИ значительную роль играет также артериальная гипертензия (АГ). Развитие гипертензивных реакций у животных установлено в эксперименте. Повышение артериального давления (АД) у больных со свинцовой интоксикацией подтверждают данные клинического и эпидемиологического обследования. Предполагается патогенетическая связь между повышением АД и концентрацией свинца в крови.

При патоморфологическом исследовании погибших больных со свинцовой энцефалопатией и свинцовой коликой наряду с пролиферацией эндотелия отмечают гипертрофию мышечной оболочки сосудов, её спазм, повышенное количество соединительной ткани вокруг сосудов и прорастание её в толщу средней оболочки. Эти изменения рассматриваются как вторичные, развившиеся вследствие спастического действия свинца, а также, по-видимому, они являются следствием гипоксии, гемолиза и непосредственного токсического действия свинца на капилляры. Патогенетический процесс интоксикации носит характер эндартериита или атеросклероза и наблюдается преимущественно в артериях мелкого и среднего калибра мышечного типа.

Отмечается прямая зависимость функционального состояния системы кровообращения от стажа работы с вредными промышленными веществами, уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, от длительности экспозиции ксенобиотиков. Острота вкуса к сладкому у рабочих свинцовых производств выше, чем у прядильщиков. Обострение вкуса к сладкому связано со свинцовым стажем и увеличением возраста. От степени воздействия свинца на организм мышечная сила падает на 10–25%. Отложение свинца в организме ослабляет становую силу.

Свинец рассматривается не как стимул заболевания, а как фактор риска. Патоморфологические исследования показывают, что свинец, поступивший в организм, распространяется в крови в виде соединений с фосфатными продуктами белкового распада. Он накапливается в мембранах эритроцитов,

соединяясь со свободными сульфгидрильными группами белков, или откладываясь в клетках в виде нерастворимых комплексов с гемоглобином. Свинец, являясь ферментативным ядом, вызывает снижение активности пероксидазы в молодых клетках миелоидного ряда костного мозга больных со свинцовой интоксикацией, уменьшая уровни никотин-амидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) в крови, также сульфгидрильных групп, обуславливает образование фетального гемоглобина.

Токсическое действие свинца проявляется развитием патоморфологических изменений разных органов и систем, особенно системы кровообращения. Патологический процесс в этих случаях носит характер распространенного артериита, включая сосуды почек. Некоторые соединения свинца являются экстраглобулярным ядом, при острых отравлениях вызывают развитие гемолиза, нарушение синтеза гемма, заметно влияют на функцию костномозгового кроветворения, а также вызывают ряд сдвигов в состоянии нервной системы, почек, печени и других органов. При острых свинцовых отравлениях макроскопически отмечаются выраженные изменения в головном мозге в виде гиперемии мозговых оболочек, мелких кровоизлияний. Под электронным микроскопом видны резко выраженные изменения в супраоптических ядрах вокруг полости III-желудочка, в области олив, продолговатого мозга, в зубчатом ядре мозжечка, а также значительные изменения со стороны сосудов (гипотония, множественные периваскулярные кровоизлияния). Для поражения мозга типичны острое набухание нервных клеток, явления тигролиза, липоидная дистрофия в различных структурах мозга; иногда находят отёк легких, пневмонии, редко – геморрагические инфаркты легких. При электронной микроскопии в сосудах поврежденных свинцом, наблюдались очаги минерализации коллагена, окруженные гигантскими и эпителиоидными клетками, расширение межклеточных пространств эндотелиоцитов, прогрессирующее чрезмерное размножение элементов интимы сосудов и периваскуляризация соединительной ткани. Выявлено, что на базе локальной пролиферации гладкомышечных клеток формируются (без предварительного накопления липоидов) мышечно-фиброзные бляшки, которые в дальнейшем подвергаются вторичному жировому перерождению. При спектроскопическом исследовании содержание свинца в костной ткани в 3 раза выше, что связано с его кумулятивными свойствами.

В экспериментальном исследовании среди механизмов реализации патогенного воздействия свинца на систему кровообращения, в том числе связанных с развитием АГ, наиболее значительными являются почечные, мозговые и нервно-сосудистые изменения в организме. Установлено, что свинец воздействует на центральные и периферические синапсы, повышает тонус симпатической нервной системы, увеличивает чувствительность синапсов к катехоламинам, повышает содержание катехоламинов в крови и в некоторых мозговых структурах. Одновременно увеличивается синтез и выделение ренина, иногда весьма значительно, более чем в 3 раза возрастает его активность в плазме крови. Кроме того, гипертензивное воздействие

свинцовых соединений базируется на их способности стимулировать и пролонгировать сокращение гладкомышечных волокон сосудов, что происходит на фоне гиперреактивности сердечных и сосудистых бета-адренергических и дофаминергических рецепторов, их чувствительности к катехоламинам. Имеются сведения, что внутривенное введение ацетата свинца молодым собакам усиливало рефлекторные вазоконстрикторные реакции на электростимуляцию центрального волокна плечевого нерва, вызывая окклюзию общих сонных артерий. Высказывают предположение, что увеличение реактивности сосудов связано с непосредственным воздействием свинца на сокращение гладких мышц сосудистой стенки через протеинкиназу-С и инактивацию процессов внутриклеточного кальциевого обмена. Экспериментальные работы подтверждают прямую зависимость между дозой воздействующих соединений свинца, длительностью их влияния, частотой возникновения и выраженностью АГ. Если кратковременное введение свинца крысам приводило к снижению АД, то длительное его применение вызывало гипертензивный эффект, что в дальнейшем явилось причиной смерти части животных от геморрагического инсульта. Повышение АД наблюдалось не во всех случаях, когда использовались высокие дозы свинца; в этих условиях происходило снижение активности ренина. Влияние же низких доз этого металла всегда приводит к АГ, при этом наибольшее значение имеет фактор длительности экспозиции свинца. Так у животных, получавших наибольшие дозы ацетата свинца на протяжении длительного времени, регистрировалось значительное повышение АД.

Установлена достоверная корреляция концентраций свинца в крови людей и животных с уровнем АД. Это дает основание считать данный ксенобиотик одним из важнейших стимулов, влияющих на развитие АГ. Обращают внимание на величину пороговой концентрации свинца в крови (менее 5 мкг%), ниже которой его соединения уже не оказывают существенного влияния на АД.

Минимальные дозы свинца способны поражать нервные центры, нарушать сосудистый тонус, повреждать эпителий и другие слои сосудистой стенки, а также воздействовать на эритроциты и тромбоциты, повышая вязкость крови в результате вызванного металлом усиления агрегации эритроцитов. Вследствие развития процессов гипо- и гиперкоагуляции, возникают очаги латентного внутрисосудистого микросвертывания крови, что приводит к дальнейшему сужению просвета кровеносных сосудов и их полной окклюзии.

При сопоставлении результатов проведенных клинических и экспериментальных исследований, показано, что клетки крови у больных людей и подопытных животных со свинцовой интоксикацией поражены примерно в одинаковой степени.

При легких и менее выраженных случаях свинцовой интоксикации, как уже указывалось, также отмечалось некоторое повышение уровня тромбоцитов у людей и подопытных животных (собак), а при выраженной и тяжелой степени интоксикации, наоборот, тенденция к его снижению.

ЦНС является основной мишенью токсического действия ряда металлов. Неорганические соединения металлов и особенно алкильные производные ртути, свинца и селен вызывают невропатию, нарушение поведения и других двигательных и психических функций. Свинец нарушает синтез гемма, а образующая при этом аминолевулиновая кислота действует как медиатор, связываясь с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) – рецепторами. Свинец может тормозить высвобождение ацетилхолинов, тормозя вход кальция в клетку.

По данным литературы, у мужчин 54–57 лет, проработавших на предприятии по выплавке свинца свыше 30 лет, концентрация свинца в сыворотке составила 54–72 мкг/дл (в норме 0–30 мкг/дл). Выявлено отложение кальция в виде мелких точек, расположенных пунктирно-криволинейными пятнышками. Отложения кальция носили диффузный характер и были обнаружены в подкорковой зоне, в области базальных ганглиев и полушариях мозжечка. Неврологические проявления были неспецифичными: деменция, снижение остроты зрения, периферическая нейропатия, синкопальные состояния, головокружения, нистагм, быстрая утомляемость, боли в спине.

По данным литературы, повышенное содержание кальция в рационе животных опытной группы предупредило токсическое действие свинца на печень и систему крови. Кальций препятствует проникновению и накоплению свинца в органах и тканях, способствует усиленному выведению его из организма с мочой.

Как известно, свинец, висмут, ртуть вызывают развитие отёка мозга путем повышения проницаемости глиальной оболочки, включая гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В действии металлов на организм центральное место занимают биохимические изменения в ферментативных реакциях клеток и их мембран. По данным отечественных и зарубежных авторов, препараты ртути, свинца, сурьмы и др. являются тиоловыми ядами связывающими сульфгидрильные группы физиологически активных белков-ферментов.

По данным других авторов, свинец вызывает повышение содержания холестерина в сыворотке крови и ведет к развитию атеросклероза.

Как известно, свинец, циркулируя в крови, выделяется с мочой и желчью. Однако, вступая во взаимодействие с содержимым кишечника, он может вновь всасываться в кровь, с последующей длительной его рециркуляцией в организме. Свинец понижает тонус и ослабляет перистальтику кишечника.

После 20 дней отравления в крови повышается концентрация цинка и меди. Увеличение количества микроэлементов связано с обменными процессами, происходящими под действием свинца в организме. Поскольку при затравке цинк не вводили, он поступал в кровь из аккумулирующих его активных зон организма, где заменялся свинцом, или в результате активации определенных ферментов, содержащий цинк. Увеличение концентрации меди в крови вызвано взаимодействием свинца и церулоплазмينا – белка, переносящего медь. На животных экспериментально показано, что цинк и медь могут уменьшать тяжесть отравления свинцом.

Крысам в возрасте 10 дней, вводя Pb-210 в дозе 1 мкКи/час, через 0,5 и 72 часа автордиографическим методом исследования определяли его локализацию в структурах мозга. Во все сроки исследования содержание радиоактивной метки в нервной системе было существенно ниже, чем в почках, пищеводе, хрящевой и костной тканях. В нейронах переднего мозга Pb-210 отсутствовал. Обнаружено его присутствие в эпителии хориоидального сплетения, эндотелиальных, глиальных клетках и в клетках мозговых оболочек. Имеется предположение о существовании барьера «кровь-мозг» для свинца.

У молодых и взрослых крыс, получавших с кормом PbCO₃, обнаружили анемию и задержку роста. На 2-й недели опыта у 50% молодых животных развивалась энцефалопатия с геморрагией и отёком в мозжечке. У взрослых животных не найдено признаков энцефалопатии. Обнаружено торможение дыхания, сопряженное с фосфорилированием, с НАД-связывающими субстратами. Эти изменения были наиболее выраженными в митохондриях мозжечка взрослых крыс. Содержание свинца в гомогенатах мозга и мозжечке изучали у молодых и взрослых животных с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Содержание свинца у молодых крыс в митохондриях мозжечка и в гомогенатах было одинаково повышенным. Значительно меньшее накопление свинца найдено в митохондриях мозга взрослых животных. Нарушение митохондриального дыхания является ранним признаком энцефалопатии у молодых животных и связано с возрастом, определенной областью мозга и повышенным содержанием свинца в митохондриях.

Определяли содержание цитохромов в митохондриях и микросомах головного мозга интактных и получавших в течение 1–4 недели с рационом PbCO₃ взрослых или новорожденных крыс. Установлено, что уровень цитохромов во фракции митохондрий и микросом мозга у неполовозрелых взрослых крыс относительно устойчив к воздействию неорганического свинца. Изменения содержания цитохромов в митохондриях новорожденных крысят не связано с развитием индуцируемой свинцом энцефалопатии.

В эксперименте на взрослых обезьянах, которым перорально в течение 1 года ежедневно вводился свинец в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, электронномикроскопически и морфологически обнаруживали изменения в различных областях коры мозга, на уровне нейронов, глии и сосудистых пространств. Наиболее выраженные изменения выявлены в глии: наблюдалось некоторое истощение олигодендроцитов в некоторых участках мозга, особенно, в отношении свободных или периваскулярных клеток этого типа. По-видимому, эти незначительные изменения могут лежать в основе поведенческих нарушений, выявляемых физиологическими методами при интоксикации экспериментальных млекопитающих малыми дозами свинца.

Выраженность поражений ЦНС зависит от дозы свинца, длительности воздействия и возраста.

15. Токсическое действие алкоголя на органы и системы

В прошлом столетии Бейнар К.А. (1898 г.) в эксперименте на животных (собаках) отметил, что при острой алкогольной интоксикации (ОАИ) (2 мл на 1 кг живого веса, в/в и при per os) кратковременно повышалось АД с учащением пульса и одновременной гиперемией головного мозга. Эти явления сопровождались анемией. При больших дозах (6 мл 20% алкоголя на 1 кг живого веса) наступала смерть от асфиксии на фоне гиперемии мозга. По данным других авторов [160, 161], систолическое и диастолическое АД от действия алкоголя понижаются, а венозное и ликворное давления значительно повышаются. Поэтому, при тяжело протекающих ОАИ одной из мер неотложной помощи является люмбальная пункция. До настоящего времени не до конца выяснена роль подкорковых структур мозга и их специфическое участие в высших психических функциях организма. Хотя известно, что поражение правого зрительного бугра приводит к нарушению ориентировки в пространстве [162, 163, 164], а поражение левого - к кратковременному расстройству вербальной памяти, т.е. воздействие алкоголя на нейроны дает различные реакции. В одних случаях это приводит к гиперфункции отдельных популяций нейронов, в других - к функциональному перенапряжению, в третьих, к «утомлению» и «истощению» функциональной активности с последующим возникновением различных патологических состояний. Очевидно, высшая нервная деятельность приводит к нарушению в обмене биогенных аминов (дофамина, норадреналина) в головном мозге.

Известно, что атропин замедляет эвакуацию содержимого желудка, также как и адреналин, но последний субъективно улучшает состояние опьяненных алкоголем без изменения уровня алкоголя в крови. ОАИ сопровождается высвобождением норадреналина в гипоталамусе и среднем мозге, что приводит к временному улучшению межнейрональной синаптической проводимости [165, 166]. Вслед за этим происходит падение концентрации норадреналина, что ведет к подавлению функциональной активности эмоциогенных зон мозга, которое и является причиной психической и двигательной заторможенности. При повторяющихся эпизодах ОАИ прогрессирует нарушение функции нейромедиаторных систем, постоянный выброс и разрушение норадреналина, развивающееся при каждом опьянении, что приводит к компенсаторному усилению синтеза этого биогенного амина.

Этанол обладает липофильными свойствами, тем самым повышает проницаемость ГЭБ. Он обладает также гидрофильным, адаптогенным и синергетическим (с вредными факторами окружающей среды) свойствами. По химическому строению этанол относится к низкомолекулярным соединениям, обладающим высокой гидрофильностью и растворимостью преимущественно в липоидах, которые в большом количестве содержатся в нервных клетках [167, 168]. Проникая через ГЭБ (Heap L. et al., 1995), токсическая доза этанола поражает кору головного мозга в течение от $7,21 \pm 0,74$ мсек до $18,24 \pm 0,66$ мсек. Этанол действуя на ГЭБ приводит к нарушению в регуляторной и защитной функции. С поступлением в мозг различных веществ экзо- и эндогенного

происхождения, происходит увеличение концентрации ГАМК во время наивысшей интоксикации алкоголем. ГАМК является задерживающим веществом, т.е. участвует в подавлении передачи нервных импульсов через синапсы [169]. Длительное применение алкоголя в опытах на крысах приводило к возрастанию выделения адреналина и норадреналина. Высокая чувствительность нейронов головного мозга к этанолу вызывает действия со стороны серотонинергической системы на выход медиаторов из пузырьков, на адренергические, холинергические рецепторы и на ГАМК-ергическую системы [170].

Этанол у крыс тормозит активность моноаминоксидаз (МАО), которая расщепляет адреналин и серотонин, а эти два вещества играют роль в регуляции передачи импульсов в головном мозге, особенно в таламусе и гипоталамусе [171, 172].

Алкоголь, по данным других авторов [173], вызывает снижение активности порфириногенсинтетазы, но не влияет на содержание аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче. Являясь высококалорийным продуктом, вызывает специфические изменения обмена, например, повышение содержания жиров [174]. Алкоголь, с одной стороны, повышает синтез триглицеридов, с другой, тормозит расщепление триглицеридов. По мнению Hearbo J. et al. (1990 г.) [175], индуцированная алкоголем триглицеридемия появляется уже спустя несколько часов после приема алкоголя и исчезает через 1–2 недели после воздержания от его употребления.

У больных людей, употребляющих алкоголь, в сыворотке крови повышен уровень триглицеридов, холестерина, снижены уровни жирных кислот и содержание простагландинов, изменен фосфолипидный обмен [176, 177]. Повышение активности ферментов принято рассматривать как ранний признак злоупотребления алкоголем.

При изучении влияния этанола на суточные колебания активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в органах крыс [178, 179], отмечено повышение ее в головном мозге и снижение в печени, миокарде и почках. Изучали токсический эффект ацетальдегида на окислительную способность в головном мозге крыс после однократного в/б введения ацетальдегида (5 ммоль/кг) и сравнивали с результатами у крыс, хронически получавших этанол с пищей. В головном мозге ацетальдегид присутствовал через 120 час после его однократного введения, что подтверждает его способность проникать через ГЭБ. Активность каталазы мозга значительно возросла под действием ацетальдегида или хронического потребления алкоголя. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы мозга при этом не изменялась. Обмен дофамина усиливался в обеих экспериментальных группах.

По другим исследованиям на крысятах, в период с 4-го по 9-й день с момента рождения, получавших этанол в дозе 4 г/кг и никотин (6 мг/кг), определяли к концу эксперимента содержание 3-нейротрансмиттеров в зрительной луковице, гиппокампе и мозжечке. Показано, что этанол

существенно влияет на содержание норадреналина в мозжечке и гиппокампе, серотонин - только в мозжечке. Дофамин же не выявляется в мозжечке и гиппокампе [180].

Naiz Madhavan P.N. et al. (1990) [181] экспериментально доказали избирательную чувствительность некоторых отделов мозга к алкоголю (коры головного мозга, гиппокамп и мозжечка).

Экспериментальное подтверждение гипотезы о влиянии алкоголя и наркотиков на биохимические процессы в мозге получены в лаборатории психофармакологии института общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, где была создана биологическая модель алкоголизма: алкоголь действует на гипоталамус, который «отвечает» за состояние эйфории (подсознательное желание вновь и вновь пережить его), приводит к злоупотреблению спиртными напитками. Группа ученых доказала [182, 183], что при приеме даже небольшой дозы алкоголя происходит усиленный выброс катехоламинов из пресинаптических областей. Норадреналин способствует усиленному кровообращению и стимулирует эмоциональную активность человека. В организме накапливается большое количество дофамина, вызывающего у человека состояние депрессии, а также играющего важную роль в возникновении многих психических заболеваний. Повышенная чувствительность к алкоголю чаще встречается у лиц монголоидной расы, тюрков, что объясняется недостаточностью альдегиддегидрогеназы – фермента, способствующего распаду медиаторов [184].

При определении токсического действия этанола на развивающееся потомство крыс [185] выделены 3 категории ультраструктурных изменений корковых нейронов: признаки задержки созревания, дистрофические и деструктивные изменения и проявления репаративного характера, имеющие динамику в постнатальном онтогенезе. Недоразвитие ультраструктуры корковых нейронов наиболее выражено у подопытного потомства в 3-х недельном возрасте, дистрофические изменения наблюдались во всех изученных возрастных группах. Репаративные изменения усиливались с возрастом потомства, но дистрофические проявления сохранялись до периода половой зрелости. Это свидетельствует о гонадотоксическом влиянии этанола на потомство, даже первого поколения. Выявлено эмбриотоксическое действие как пищевого, так и гидролизного спирта. Отмечено несколько больше нарушений у потомства 2-го поколения.

При вскрытии трупов лиц, умерших в состоянии ОАИ, находили, как правило, отёк и набухание нервных клеток, высокую концентрацию алкоголя в ЦСЖ, количество которого значительно превышает физиологическую норму [186, 187]. Возможны мелкоточечные кровоизлияния в веществе коры мозга, в жизненно важных отделах продолговатого мозга, где заложены центры дыхания, сердечной деятельности. Все это свидетельствует о высокой концентрации алкоголя, интоксикации мозга, не совместимой с дальнейшей жизнедеятельностью.

При ОАИ имеется общая интоксикация организма. Патологоанатомическая картина типична для этих случаев и характеризуется

повышением проницаемости сосудистых стенок, поражением внутренних оболочек, кровоизлияниями, структурными изменениями органов.

При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) в различных органах и тканях происходят необратимые изменения. Наиболее выражены они в нервных клетках и волокнах. Это обширные нарушения, затрагивающие всю ткань мозга, и очаговые поражения, которые могут проявиться в виде кровоизлияний, рубцов. Нервные клетки набухают, у некоторых отмечаются сморщивание, жировое перерождение, размножение глии. В эксперименте на крысах при вскрытии в мозге обнаружены хорошо очерченные изменения нейронов, глии, мелких сосудов. Часть нервных клеток погибает, в некоторых из них - изменения в ядрах. Чаще всего поражаются клетки 3–4–5 слоев коры, подкорковых узлов, мозжечка, спинного мозга. Различные степени отмирания клеток встречаются в 80,3% случаев. Как правило, значительные изменения отмечаются в мозговых сосудах. В оболочках мозга наблюдаются множественные кровоизлияния. Невооруженным глазом определяются помутнение и набухание мозговых оболочек, нередко отёк мозга, увеличение количества ЦСЖ, расширение желудочков мозга, изолированные участки отмирания нервных клеток в лобных, затылочных долях и подкорковых образованиях, а также смешанная корково-подкорковая атрофия с расширением желудочков.

В экспериментах на кроликах, подвергшихся ХАИ, проводили морфологические исследования после 30, 60 и 180 дней [188]. По истечении 30 суток интоксикации алкоголем выявлено набухание нервных клеток, их отростков и ядер, сморщивание некоторых клеток, гиперплазия глиальных элементов, расширение кровеносных сосудов. После 60 дней введения алкоголя у животных наблюдались сморщивание клеток, наличие клеток «теней», выраженная гиперплазия глии, набухание эндотелия сосудов, разрастание клеток адвентиция, плазморрагии. По окончании 180 дней дистрофические изменения мозга неуклонно возрастали, что приводило к гибели нейронов, нейронофагии, формированию глиальных узелков, вакуолизации цитоплазмы. Обнаруженный полиморфизм сосудов и нервных клеток висцеральной коры из кольца Мак-Лина и основных ядер гипоталамической области, характерен для длительной алкогольной интоксикации. Постоянные и углубляющиеся со временем изменения клеток и сосудов гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса в сочетании с метаболическими и дисциркуляторными нарушениями объясняют те разнообразные вегетативные симптомы, которые выявляются у обследованных больных алкоголизмом. Степень их выраженности зависит от длительности алкогольной интоксикации, индивидуальной реакции нервной системы на алкоголь, что подтверждено экспериментальными работами на крысах [189, 190].

По данным обращаемости в станции скорой медицинской помощи некоторых городов РФ, обратившиеся с острыми отравлениями за период 1987–1988 гг. составляли 1,7–4,0 пациентов на 1000 населения (в среднем 2,9). Среди госпитализированных в специализированные токсикологические центры 1990 г. число пострадавших от отравлений этиловым алкоголем и его суррогатами

составляло 5,9–49,3%. При этом больничная летальность составляла 2–3%, на догоспитальном этапе - около 80%. Общее число жертв, всех отравлений составило в 1992 г – 5500 [191]. Бюро судебно-медицинской экспертизы Минздрава РСФСР в 1989 г отмечало около 52000 отравлений алкоголем со смертельным исходом.

По данным Семипалатинской медицинской академии, за последние 15–20 лет (1981–1995 гг.) в области наблюдается увеличение частоты ОАИ почти в 14 раз. Причем увеличилась сама структура отравления за счет сочетанных и комбинированных отравлений. Частота отравлений с летальным исходом среди жителей Семипалатинска за 20 лет при злоупотреблении алкоголем составляла 29,6%. В последнее время, с начала 80-х годов во всем мире частота отравлений алкоголем и его суррогатами составляла около 15%, выйдя на второе место, после отравлений медикаментозными препаратами.

ОАИ в течение многих лет занимает ведущее место среди бытовых отравлений в странах СНГ и служит причиной более 60% всех смертельных отравлений. Около 98% летальных исходов наступает на догоспитальном этапе и лишь 1–2% больных умирают в медицинских учреждениях (Пелипас В.Е. и др. 1995).

По данным информационного центра при БСМП г Алматы, зарегистрировано отравлений этиловым спиртом и его суррогатами (по обращаемости) в 1997 г - 746 случаев, что составляло 41,9% из всех обращений (1748 человек), а в 1998 из всех обращений - 2587 обратилось по поводу отравлений алкоголем и его суррогатами 137 человек, что составляло 5,3%. За последнее десятилетие увеличилось употребление алкоголя среди молодого поколения не только в нашей Республике, но и во всем мире. А как известно, молодой организм более подвержен различным интоксикациям с различной тяжестью осложнений.

По данным ВОЗ, алкоголизм занимает в настоящее время одно из первых мест среди причин смертности, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям.

По данным ГКБ № 7 г Москвы, с 1979 по 1987 гг. отёк головного мозга, связанный с обострением хронической алкогольной энцефалопатии и геморрагическими инсультами, осложнившимися алкогольными абстинентными синдромами, обнаруживается у 10,8% пациентов. Изменения кровообращения в капиллярах связаны с повышением осмолярности плазмы крови. Развитие отёка эндотелиальных клеток, набухание и деструкция их митохондрий определяются прямым мембранотоксическим влиянием спирта. Алкоголь, взаимодействуя с липоидами мембран, вызывает в них флюидизацию (разжижение) [192, 193].

В классификации ВНИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского [194], отражаются неврологические изменения при хроническом алкоголизме, туда же входят неврологические синдромы ОАИ. Доказано, что алкоголь оказывает психотропное действие, связанное с наркотическим эффектом, ослабляющим тормозящие процессы в ЦНС. Этанол относится к наркотическим средствам жирного ряда. По фармакологическим свойствам он

приближается к эфиру и хлороформу, отличаясь от последних тем, что границы между наркотическими и токсикологической концентрацией у алкоголя значительно шире. Сам алкоголизм – это прогрессивное заболевание, при котором имеет место психическая и физическая зависимость от алкоголя, что выражается в изменениях паренхиматозных органов и в головном мозге. При тяжелых отравлениях подавляются и процессы возбуждения, что обусловлено изменениями метаболизма нервной клетки, нарушением функции медиаторных систем, снижением утилизации кислорода, развитием метаболического ацидоза, причиной которого являются продукты биотрансформации алкоголя – ацетальдегид, уксусная кислота. В токсикологической фазе острых отравлений синдром токсической энцефалопатии обусловлен степенью токсического воздействия данного химического соединения, а неврологическая симптоматика зависит от уровня его концентрации в крови.

Главным в механизме токсического действия алкоголя издавна считается его угнетающее, наркотическое действие на нервную систему. Однако в последние годы в связи с совершенствованием методов исследования удалось установить более тонкие механизмы токсического действия алкоголя, обусловленные продуктами превращения алкоголя (метаболитами), на молекулярном и клеточном уровне. Эксперименты с введением меченного радиоактивного этилового спирта показали, что окисление алкоголя заканчивается в основном к концу первых суток (например, доза в 250 мл водки окисляется за 14 часов), а продукты его превращения участвуют в обмене веществ до 15 дней. И это после однократного введения алкоголя.

Степень тяжести ОАИ зависит от количества принятых алкогольных напитков, индивидуальной реакции, возраста отравившегося, психогенных и физических факторов.

После всасывания алкоголя в кровь он проникает в ткани и другие жидкости. Примерно через 1½ час после принятия алкоголя устанавливается равновесие концентраций алкоголя в крови и тканях.

Сразу же после всасывания и дифундирования алкоголя начинается его окисление, которое происходит преимущественно в печени, где окисляется около 90% всосавшегося яда. Окисление алкоголя катализируется алкогольдегидрогеназой, вначале образуется ацетальдегид и уксусная кислота, конечными продуктами окисления являются углекислый газ и вода. Скорость окисления составляет 0,1 г алкоголя на 1 кг массы тела в час с индивидуальным отклонением $\pm 30\%$. С выдыхаемым воздухом и мочой выделяется 10% алкоголя в неизменном виде. Максимум содержания алкоголя в моче обнаруживается в среднем на 10 минут позже установления максимального содержания алкоголя в крови.

Следует отметить, что в норме в организме человека и животных в процессе обмена углеводов, белков и жиров в промежуточных реакциях образуется незначительное количество ацетальдегида, но он быстро окисляется соответствующими ферментами, участвуя в образовании энергии клеток. Эти

реакции происходят преимущественно в печени, и образующийся ацетальдегид обычно даже не успевает попасть в другие органы.

При алкогольной интоксикации образование ацетальдегида происходит значительно быстрее и концентрация его в среднем в 20 раз выше нормальной. Особенно много ацетальдегида накапливается при употреблении высоких доз, а также после «запоя», обуславливая основные симптомы «похмелья». Повышенное количество ацетальдегида уже не удерживается в печени и распространяется по всему организму. Особенно высокие концентрации ацетальдегида наблюдаются в мозговой ткани: после однократного введения алкоголя крысам содержание ацетальдегида в среднем возросло в 50 раз, а в отдельных участках головного мозга – в 70 раз.

Все биохимические реакции в организме протекают с использованием энергии, получаемой при окислении питательных веществ (углеводов, белков, жиров), с освобождением энергии на уровне клеток, где особую роль отводят так называемым коферментам НАД (окисленные и восстановленные формы). Они не только регулируют освобождение химической энергии в клетках, но также и являются катализаторами для многих других биохимических реакций.

Углубленное изучение механизма расщепления алкоголя выявило следующее: для деятельности ферментов, окисляющих алкоголь и ацетальдегид, также требуются коферменты НАД. Поэтому при алкогольной интоксикации происходят сложные конкурентные взаимоотношения. Прежде всего, ферменты, окисляющие алкоголь и ацетальдегид, конкурируют между собой, но одновременно и «отбирают» коферменты НАД от других ферментативных реакций, а главное – от цепи ферментов, обеспечивающих клетки энергией. Кроме того, под действием алкоголя нарушается естественное равновесие окисленной и восстановленной форм НАД: быстро истощается окисленная форма, тогда как восстановленная – накапливается в избыточных, токсических количествах [195, 196, 197, 198].

Таким образом, в процессе окисления алкоголя в организме происходят глубокие нарушения стройного энергетического конвейера организма. Это ведет к запуску целого ряда патологических цепных реакций. Хотя алкоголь является веществом, богатым энергией, но он нарушает освобождение энергии в клетках. В то же время резко замедляется окисление основного энергетического материала – жира и глюкозы, что в свою очередь ведет к нарушению синтеза жирных кислот и их накоплению, избытку молочной кислоты, вызывая «закисление» тканей – так называемый метаболический ацидоз. А в этих «кислых» условиях извращается деятельность большинства биологически активных веществ и т. д. [199, 200].

В организме при поступлении алкоголя возникает характерный энергетический хаос, приводящий к своеобразному «обману» многих обменных процессов в организме. Можно даже сказать, что при распаде алкоголя не происходит его обезвреживание, а наоборот, образуется еще более токсичные вещества и естественные продукты обмена накапливаются в токсических количествах.

После всасывания алкоголь распределяется в организме довольно равномерно, но наибольшее содержание его обнаруживается в тканях головного мозга. В первую очередь, это обусловлено обильным кровоснабжением тканей мозга. Во-вторых, легкой растворимостью алкоголя в клетках мозга. К тому же и удаляется алкоголь из мозговой ткани медленнее, чем из крови, что также способствует увеличению длительности токсического действия на ЦНС.

В обычных условиях 20% принятого алкоголя всасывается в желудке и 80% - в тонком кишечнике, причем в кишечнике всасывание идет значительно быстрее. Максимальный уровень алкоголя в крови может наступить уже через 5–10 минут.

При низкой температуре всасывание алкоголя замедляется на 1–2 часа, а высокая температура, выше 35°C, значительно ускоряет нарастание уровня алкоголя в крови [201].

Многочисленными исследованиями установлено, что в здоровом организме за 1 час «сгорает» в среднем 6–10 г спирта, при этом у мужчин скорость окисления обычно на 15% выше, чем у женщин. Индивидуальные отклонения скорости окисления алкоголя у различных людей обычно не превышает 25–30%, т.е. она является величиной довольно постоянной. Например, судебные медики, определив концентрацию алкоголя в крови, моче и содержанием желудочно-кишечного тракта в момент смерти больного, выяснив время прошедшее от начала употребления спиртных напитков, могут рассчитать примерную дозу принятого алкоголя.

В условиях гипоксии в мозговой ткани преобладает анаэробный путь метаболизма с накоплением молочной кислоты и развитием ацидоза, что ведет к нарушению метаболических процессов в головном мозге. В патогенезе острых отравлений имеет определенное значение повышенное сродство токсических веществ вроде этанола к липоидам, что способствует растворению или внедрению этих веществ в липопротеиновые комплексы мембран и изменению их физико-химических свойств, в частности, таких как проницаемость для ионов.

В ряде исследований последних лет показано, что алкоголь разнонаправленно влияет на содержание различных фракций липопротеидов, способствуя повышению содержания липопротеидов высокой и очень высокой плотности, и снижению содержания липопротеидов низкой плотности.

На токсикогенной фазе острых отравлений неврологическая симптоматика во многом предопределяется нарушениями мозгового кровообращения и развивающейся тяжелой гипоксией. В патогенезе гипоксического повреждения мозга, кроме недостаточной микроциркуляции, имеют значение избыточный ацидоз и повреждение клеточных мембран, обусловленные перекисным окислением липоидов [202].

В результате острого повреждения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), первым при ОАИ поражается гистогематический барьер, что способствует проникновению алкоголя в клетки органов и его прямому действию на них. Кроме того, прямое токсическое влияние этанола на эндотелий сосудов и

нарушение микроциркуляции приводит к развитию гипоксии, которая сама по себе оказывает повреждающее влияние на сосудистую стенку и ткани. Поражение ГЭБ под влиянием этанола и гипоксии, приводит к тяжелым дистрофическим изменениям, прежде всего астроцитов, которые принимают на себя «удар» этанола, не пропуская к нейронам его основную массу и способствует перемещению спирта в ЦСЖ. На это указывает тот факт, что уже через 1 час после поступления алкоголя в организм его концентрация в ЦСЖ выше, чем в крови [203]. Следовательно, концентрация алкоголя в ткани мозга при ОАИ не может стать значительной. Косвенно на это указывает и сравнительно низкая активность алкогольдегидрогеназы в различных его отделах [204]. Специфическое опьяняющее действие алкоголя при ОАИ обусловлено его токсическим воздействием на ЦНС. При опьянении развиваются эмоциональные и психические расстройства, в основе которых лежат нарушения нейро-медиаторных механизмов [205].

По мере увеличения продолжительности пьянства в сосудах начинают преобладать атрофические процессы: истончается плазмолемма эндотелиоцитов, уменьшаются размеры их ядер, гиалинизируются базальные мембраны [206].

Дистрофические, а затем атрофические явления нарастают в перicyтах. В более крупных сосудах атрофируются и склерозируются мышечная оболочка, развивается периваскулярный фиброз [207].

В этих условиях повышение проницаемости сосудистой стенки при эксцессе пьянства приводит к развитию её фибриноидного некроза и появлению периваскулярных кровоизлияний. Обычно хронические и острые изменения сосудов сочетаются, и в итоге повторяющегося острого воздействия алкоголя уже при пьянстве формируется микроангиопатия, которая носит распространенный характер [208].

При ОАИ на фоне пьянства развивается обострение хронической алкогольной энцефалопатии в виде острых изменений сосудов, нарушения реологии крови, увеличения проницаемости ГЭБ. При этом астроциты выключаются из регуляции перicyллярного ионного обмена, развиваются электролитные нарушения в головном мозге. В этих условиях этанол может попасть в нейроны, в результате чего появляются их острое набухание с развитием тотального хроматолиза, кариолизиса и распада нейроцитов. В такой ситуации смерть больных нередко наступает от остановки дыхания или сердечной недостаточности при явлениях отёка мозга [209, 210].

Вынужденное прекращение употребления алкоголя при алкоголизме приводит к развитию алкогольного абстинентного синдрома. Особенностью этого патологического состояния являются выраженная стрессорная реакция, сопровождающаяся выбросом в кровь катехоламинов. Именно влиянием этих веществ объясняют сосудистые нарушения, определяемые прежде всего в головном мозге и сердце, а также развитие АГ и острого нарушения мозгового кровообращения [211, 212, 213]. Ведущая роль в развитии алкогольной энцефалопатии принадлежит нарушению ферментных процессов в организме человека и, прежде всего, нарушению обмена витаминов В₁ и В₆, что изменяет

алкогольный обмен в тканях головного мозга, повышает проницаемость стенок капилляров, нарушая структуру и функцию МЦР [214].

При невысоких концентрациях алкоголя в веществе головного мозга обнаруживаются, в основном, функционально-обратимые изменения нервных клеток, которые выражаются в остром набухании нейронов и гидропии их цитоплазмы. Наибольшее распространение изменений нервных клеток наблюдается в коре мозжечка, где наряду с острым набуханием грушевидных нейронов коры, отмечаются ишемические изменения с явлениями кариолизиса, тяжелыми поражениями с образованием участков клеточных выпадений. Подкорковые ядра и нейроны серого вещества, ствола мозга подвержены описанным изменениям в меньшей степени [215]. При ОАИ дистрофически-деструктивные изменения вещества головного мозга выражаются в резком полнокровии капиллярной и венозной частей МЦР с образованием множественных диапедезных кровоизлияний.

В клинических работах последних лет убедительно показана роль алкогольной интоксикации как провоцирующего фактора в возникновении мозговых инсультов [216]. Доказано, что злоупотребление алкоголем не только часто провоцирует, но и утяжеляет течение инсультов, обуславливая большую выраженность общемозговых и ствольных симптомов, вегетативных расстройств. В ряде работ отмечается относительное преобладание геморрагических форм инсульта. Наряду с остро возникающими геморрагическими инсультами часто наблюдаются постепенно развивающиеся диапедезные кровоизлияния. Нередко аналогичным образом развиваются субарахноидальные кровоизлияния, частые при алкоголизме. Ишемические инсульты часто развиваются бурно, с выраженными общемозговыми симптомами, что затрудняет диагностику типа инсульта. Геморрагические инсульты носят распространенный характер, отличаются тяжестью клинического течения, что связывают с нарушением синтеза фактора свертывания крови в печени. Поражения головного мозга, сердца и печени развиваются уже при пьянстве, но носят в этом случае компенсированный характер. Прогрессируя при алкоголизме они становятся необратимыми [217].

В ГЭБ повреждаются в основном астроциты, не пропускающие основную массу этанола к нейронам и переводящие его в ЦСЖ [218, 219]. В результате нейроны головного мозга, по-видимому, не подвергаются резким изменениям. Таким образом, под влиянием этанола, а затем и его метаболитов возникает алкогольная микроангиопатия, которая становится как бы фоном для всех последующих изменений в органах, составляя существенное звено патогенеза алкогольной болезни. В стадии пьянства в эндотелиоцитах сосудов МЦР нарастают не только дистрофические, но и атрофические, склеротические процессы. Уплотняются ламинарные мембраны и цитоплазма эндотелиоцитов, венул и капилляров, утолщаются и гиалинизируются базальная мембрана, снижается пиноцитозная активность. В альвеолярных капиллярах образуются микротромбы из поврежденных эритроцитов и белковых масс. В более крупных сосудах нарастают явления артериосклероза и периваскулярного фиброза.

При ОАИ на фоне пьянства в стенках артериол и мелких артерий появляются очаги фибриноидного некроза, возможны периваскулярные кровоизлияния.

В ЦНС под влиянием указанных факторов разрушаются астроциты, в значительной степени ответственные за метаболизм в головном мозге, нарушаются их взаимоотношения с нейронами и возникает блок на уровне «астроцит-нейрон». Нейроны испытывают кислородное голодание и гибнут. Развивается хроническая алкогольная энцефалопатия, при которых в тканях ЦНС сохраняется энергетический дефицит, затрудняющий обменные и репаративные процессы [220].

Этанол, очевидно, способствует появлению в крови токсических белков, разрушающих нейроны головного мозга, и усугубляет течение алкогольной энцефалопатии [221].

Не исключено, что именно с помощью ацетальдегида формируется алкогольный гиалин в печени, головном мозге и почках [222, 223].

Вероятно, с воздействием высоких концентраций ацетальдегида связано развитие фибриноидного некроза в стенках сосуда, нарастание микроангиопатий и атеросклероза. На стадии алкоголизма изменения в органах - «мишенях» практически необратимы. На компьютерной томограмме у больных хроническим алкоголизмом было также отмечено расширение III-х и боковых желудочков, атрофия коры головного мозга.

Наиболее часто (87,3% случаев) признаки внутренней гидроцефалии и корковой атрофии выявлялись у больных хроническим алкоголизмом, у которых наблюдались судорожные припадки, расстройства памяти, нарушения поведения, атаксия.

Повышение внутричерепного давления (ВЧД) проявляется увеличением амплитуды и скорости пульсации эхо-сигналов у 45–65% принимавших спирт в количестве 0,8–1 г/кг. Увеличение амплитуды и скорости эхо-пульсации предшествовало максимальному повышению содержания алкоголя в крови (до 1–1,6 г/кг). Через 3–4 часа пульсация эхо-сигналов во всех наблюдениях уменьшалась до фоновых показателей (10–25%), причем большая длительность усиления эхо-пульсации (до 4 часов) наблюдалась при приеме больших доз алкоголя.

На электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируются дезорганизованные и деформированные замедленные элементы основной активности 7–8,5 кол/с с амплитудой 20–60 мкВ. Более или менее регулярно на этом фоне возникают медленные колебания в ритме 4–6,5 кол/с с амплитудой 50–80 мкВ и в ритме 3–4 кол/с при коме 1 степени. При 2 степени комы регистрируются деформированные и дезорганизованные колебания в ритме 7,5–9 кол/с с амплитудой 30–90 мкВ, которые более или менее регулярно прерываются синхронными вспышками активности 1–4 кол/с с амплитудой 70–120 мкВ и 4–6 кол/с с амплитудой 50–100 мкВ [224]. При глубокой коме на ЭЭГ регистрируются мономорфные синусоидальные дельта-волны 4–7 кол/с с амплитудой 30–100 мкВ.

При поверхностной коме 1 ст. регистрируется 1-й тип ЭЭГ, характеризующийся дезорганизованной, деформированной и замедленной альфа-активностью (8–10 кол/с с амплитудой 10–80 мкВ). В состоянии поверхностной комы 2 ст. регистрируется кривая 2-го типа ЭЭГ с регулярными синхронными вспышками эpsilon-активности (4–7 кол/с с амплитудой 50–100 мкВ) и сигма-активностью (1–4 кол/с с амплитудой 60–180 мкВ). При глубокой коме регистрируется 3-й тип ЭЭГ, для которого характерно появление мономерных синхронных сигма-волн (1–4 кол/с с амплитудой 100–240 мкВ).

По данным литературы, алкоголь легко проникает в ЦСЖ. Через 1½ часа после употребления 100 мл алкоголя, его содержание в ЦСЖ достигает 1,5 г/л (в крови 1,3 г/л), постепенно его уровень снижается и через 10–20 часов алкоголь не определяется вовсе [225].

В хориоидальных сплетениях желудочков головного мозга при алкоголизме отмечаются утолщение эпителия, исчезновение мышечной оболочки, нарушение целостности средней оболочки, что приводит к уменьшению продукции ЦСЖ и переходу гипертензионно-гидроцефального синдрома в гидроцефалию без внутричерепной гипертензии. У больных с хроническим алкоголизмом, повышение ВЧД не проявляется резкими головными болями. По-видимому, это связано с угнетающим действием алкоголя на барорецепторы твердой мозговой оболочки, являющейся окончанием тройничного нерва, или постепенным развитием внутричерепной гипертензии.

По клиническим данным было отмечено, что при повышении ликворного давления (в пределах 260–320 мм вод.ст.) уменьшалось количество белка (0,7–0,99 мг/л) при цитозе от 7 до 17 клеток, что характерно для повышения ВЧД, обусловленного гиперпродукцией ЦСЖ и нарушением ее оттока. Следует считать, что чем выше было давление ЦСЖ, тем меньше количество белка.

По данным литературы [226], чаще всего, тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ), и особенно в сочетании с ХАИ, приводит к формированию церебростенического и энцефалопатического симптомокомплекса. Сочетание последствия ЧМТ с ХАИ, как правило, приводит к развитию энцефалопатии с более выраженной и стойкой психопатизацией. Из приводимых в литературе данных видно, что алкоголизм и травматическое поражение головного мозга приводит к развитию энцефалопатий.

Пауков В.С. и другие авторы, выделяют три степени алкогольного опьянения по концентрации алкоголя в крови. При легкой степени, опьянения, алкоголь в крови составляет 0,3–1,5 г/л, при средней - 1,5–2,5 г/л, при тяжелой - 3–5 г/л. Концентрация в крови, алкоголя, по данным авторов, 6 – 8 г/л обычно считается смертельной. Еще по данным экспертов ВОЗ (1954) установлено, что минимальная концентрация алкоголя в крови, при которой начинают обнаруживаться признаки расстройства деятельности нервной системы, является 0,5 г/л.

Окисление и выведение алкоголя из организма продолжается 5–12 часов и более. В период интоксикации одновременно протекает три процесса:

- всасывание алкоголя из желудочно-кишечного тракта;

- диффузия алкоголя из крови в ткани и другие жидкости организма;
- окисление яда.

Практическое значение имеет выделение двух фаз трансформации яда в организме: фаза резорбции (период всасывания яда) и фаза элиминации (выделительная).

Фаза токсического процесса для клинических или судебно-медицинских целей устанавливается определением соотношения концентрации алкоголя в моче и крови. В фазе резорбции, соотношение <1 , в фазе элиминации >1 .

В фазе резорбции алкоголь всасывается и распределяется в организме. При приеме алкоголя натошак максимальное содержание его в крови устанавливается через 40–80 минут. Поступление алкоголя в кровь и насыщение им органов и тканей происходит значительно быстрее, чем его окисление и выделение в неизменном виде. В связи с этим окончание фазы резорбции совпадает с возникновением состояния диффузного равновесия алкоголя в гуморальной среде. В фазе элиминации концентрация в крови постепенно снижается. Окисление алкоголя совершается со скоростью, примерно 6–7 г/час, фаза элиминации наиболее длительная и продолжается 5-2 часов и более.

Механизм действия: предполагают, что алкоголь тормозит синаптическую передачу импульсов с одного нейрона на другой в ЦНС на фоне развивающегося изменения метаболизма мозговой ткани и снижения утилизации кислорода. В экспериментах установлено, что алкоголь действует, в первую очередь, на процессы торможения. Ослабление процесса возбуждения наступает только под влиянием высоких концентраций алкоголя в крови.

Конечное действие алкоголя, особенно принятого в больших дозах, сводится к нейролептическому эффекту, что проявляется угнетением сознания, дыхательного центра и сердечно-сосудистой деятельности. В периферической нервной системе токсическая доза алкоголя понижает сенсорные эффекты и тормозит передачу импульсов.

При тяжелом отравлении может развиваться острая сердечно-сосудистая недостаточность не только вследствие центрально-паралитического действия алкоголя, но и в результате прямого воздействия на миокард и сосуды.

Алкоголь повышает диурез вследствие гидремии, т.к. обычно вместе с алкоголем принимается много жидкости.

Под действием алкоголя наблюдается большая теплоотдача вследствие центрального тормозящего действия яда на центры теплообразования, что способствует усилению теплопотерь и понижению температуры тела.

Алкоголь понижает работоспособность мышц прямым воздействием и опосредованным, через центральные механизмы. Макроскопически отмечают резко выраженная пастозность лица и особенно век (признак Курдюмова), ярко выраженный общий венозный застой, проявляющийся резким полнокровием внутренних органов, резкой гиперемией, отёком головного мозга и его оболочек.

В соответствии с инфильтрационной теорией, инфильтрация сосудистой стенки липоидами, особенно холестерином, является ведущим моментом в

возникновении липоидоза и последующим формированием атеросклеротической бляшки в интима артерий.

Этанол, содержащийся в 2–3 стаканах вина, в 2 раза снижает уровень липоидов. В результате ежедневного приема алкоголя отмечается тенденция к повышению АД и увеличению массы левого желудочка, что способствует развитию желудочковых аритмией и сердечной недостаточности. По некоторым данным, алкоголь способен оказывать прямое повреждающее действие на скелетные мышцы, но более ранимыми являются мышцы сердца, вызывая миоцитоз с последующим обнаружением миокардиопатии. Алкоголь обладает способностью влиять на гормональный статус организма. Среди эндокринопатий, вызываемых этанолом, важное место занимает поражение гипофиза, гонад, усиление синтеза кортикостероидов в надпочечниках.

При исследовании неврологического статуса у большинства больных очаговой патологии не выявлялось. Вместе с тем, при специальных электрофизиологических исследованиях, определялись очаговые изменения в лобных и височных отделах мозга, выразившиеся в преобладании высокоамплитудной, высокочастотной активности, перемежающейся с пиками, спайками, напоминающими эпилептиформную форму. В связи с более быстрым формированием токсической энцефалопатии и злокачественным течением алкоголизма, у лиц молодого возраста наблюдается и учащение алкогольной эпилепсии. Она развивается на фоне токсической энцефалопатии с поражением лобных и височных структур мозга, наиболее «эпилептогенных» зон коры, с соответствующими стойкими очаговыми явлениями и ирритации этих структур.

При алкоголизме происходит поражение периферической нервной системы (алкогольная полиневропатия) и головного мозга (алкогольная энцефалопатия) не воспалительного, а токсического и дегенеративного характера.

Алкоголь оказывает на организм симпатотоническое и ваготоническое воздействие, в зависимости от индивидуальных особенностей, состояния больного и дозы. Ohe M. Von der (1995) и др. в эксперименте доказали, что алкоголь способствует накоплению в синусе ацетилхолинов и может вызвать холиноэргический эффект, снижать концентрацию и активность холинэстераз. Сравнивая течение и развитие нарушений мозгового кровообращения у лиц, употребляющих длительно или эпизодически алкоголь, находили некоторые особенности в развитии и течении цереброваскулярных нарушений.

При обследовании больных отмечено, что при приеме 50 г 96% спирта, отмечалось изменение биотоков головного мозга на ЭЭГ. Принятие от 25 до 50 г 96° алкоголя повышало интенсивность электрической активности коры головного мозга. Амплитуда колебаний биотоков мозга увеличивалась в среднем на 15–20 мкВ. Под влиянием небольших доз, альфа-ритм становился более выраженным, увеличивалась его амплитуда и частота (на 1–3 кол/с), иногда он становился сплошным. В тех случаях, когда альфа-ритм отсутствовал в фоновых записях, он возникал после принятия 50 г 48% водки.

После принятия малой дозы у больных появлялись частые колебания частот, в ритме 24–35 в секунду, что частично обусловлено повышением возбудимости клеток коры головного мозга. При дальнейшем повышении количества принятой дозы алкоголя интенсивность электрической активности коры обычно понижалась. Если до дачи алкоголя в записях биотоков альфа-ритм отсутствовал, а при небольших дозах он появлялся, то при значительных количествах он вновь исчезал. Появлялись медленные колебания (в ритме 3–4 кол/с) невысокой амплитуды, они были регулярными, встречались во всех областях и были более выраженными, когда доза была повышена. Реактивность коры на раздражения понижались, кривые принимали более однообразный вид. У некоторых обследуемых отмечались удлинение последней. При дальнейшем повышении доз, с последующим сном, отмечалось снижение интенсивности электрической активности и реактивность коры. У некоторых больных наблюдался ритм, отражающий частоту сердечных сокращений, обусловленный облегчением иррадиации подкорковых ритмов в кору, возникающих вследствие нарушения правильности взаимодействия между корой и подкоркой.

16. Комбинированное действие этанола с солями тяжелых металлов на организм

Известно, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) человека и животных сопровождается значительными нарушениями минерального обмена, и как следствие - изменениями элементного состава различных органов и тканей. Имеются сведения о связи повышенного уровня свинца, особенно хрома и кадмия в волосах, с отставанием в умственном развитии. Повышенный уровень никеля и сниженное количество свинца и хрома, отмечаются у больных с шизофренией. Таким образом, элементный состав волос определенным образом связан с патологическим состоянием ЦНС [227]. После проведенных исследований, в волосах у больных алкоголизмом определялось повышенное содержание свинца, сурьмы, стронция и титана. В шерсти у крыс, подвергавшихся отравлению алкоголем, содержание свинца, сурьмы, титана и никеля, по сравнению с концентрацией этих элементов у интактных контрольных животных, несколько повышено, что свидетельствует о характере влияния ХАИ на обмен указанных элементов у животных и человека, несмотря на видовые, экологические, нутриционные особенности.

Важно отметить, что свинец и сурьма, а также никель и кадмий, уровень которых в волосах больных ХАИ повышен, отрицательно влияют на метаболизм сульфгидрильных групп в организме. В частности ускоряют окисление их в дисульфгидрильные группы, а это может привести к изменению процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий, нарушению обмена веществ в эритроцитах, проницаемости их мембран, снижению резистентности эритроцитов. Таким образом, ХАИ приводит к накоплению свинца, сурьмы, стронция и титана в волосах человека и шерсти животных. Этот процесс зависит в основном от действия этанола на организм в целом и на

ЦНС в частности, а не от видовых и экологических особенностей, как говорилось выше.

Исследователями в эксперименте на мышах было показано, что ацетат свинца укорачивает продолжительность наркотического действия этанола. Ацетат свинца потенцирует интенсивность локомоторной активности, индуцированной этанолом. Авторы пришли к заключению, что возможно образованный ацетальдегид в ЦНС с вовлеченностью в этот процесс каталазы может явиться фактором, опосредующим некоторые центральные эффекты этанола.

В хроническом эксперименте отмечено, что введение ацетата свинца с питьевой водой не вызывало изменений спонтанной двигательной активности мышей. Введение этанола в дозе 2,5 г/кг в/б снижало двигательную активность крыс, получавших свинец. Наркотический эффект этанола у мышей, предварительно получавших свинец на протяжении 60 дней, был выражен более значительно, чем у интактных животных. Активность каталазы у животных, получавших свинец, длительное время оставалась сниженной. Считается, что каталаза может быть вовлечена в метаболизм этанола в мозгу.

В эксперименте проведенном при комбинированном действии свинца и алкоголя [228], отмечается, что при длительном их поступлении, повышается тяжесть мембран-эффекта, которая является противоположной действию изолированного этанола.

При исследовании на крысах, которым вводили свинец, наблюдали снижение активности в крови дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты, содержания сульфгидрильных групп, повышение в крови содержания цинк-протопорфирина и активности аминотрансфераз. И эти изменения были выражены сильнее при совместном воздействии свинца и этанола. При введении крысам L-лизина и Zn^{+2} снижалось накопление свинца в тканях, независимо от его введения отдельно или в сочетании с этанолом, что навело на мысль о возможной профилактике отравления путем добавления L-лизина и Zn^{+2} в пищевой рацион больным алкоголизмом, работающим на производствах и имеющим контакт со свинцом. Другими исследователями [229] было отмечено, что потребление алкоголя сопровождалось повышением содержания свинца в крови. При этом характер питания не влиял на содержание свинца.

Сочетание действия алкоголя и пестицидов на организм может, как усиливать токсичность, так и оказывать противоположное действие. Исследователями было показано, что содержание электролитов калия и натрия в сыворотке крови увеличивалось в 1,3 раза, колебания кальция и хлоридов оставалось в пределах нормы у животных (крыс).

Как говорилось в предыдущей главе, алкоголь обладает психотропным действием, связанным с наркотическим эффектом, с одновременным ослаблением тормозных процессов в ЦНС. И одним из механизмов этанола является торможение синаптической передачи импульсов с одного нейрона на другой в ЦНС на фоне развивающегося изменения метаболизма мозговой ткани и снижения утилизации кислорода. По химическому строению этанол относится к низкомолекулярным соединениям, обладающим высокой

гидрофильностью и растворимостью, преимущественно в липоидах, содержащихся в нервных клетках. Алкоголь может легко всасываться и смешиваться с водой, поэтому у полных людей он может «притягиваться», то есть больше концентрироваться в организме [230].

Алкоголь действует на иммунную, эндокринную и репродуктивную функции организма. В последнее время встает вопрос о канцерогенных свойствах алкоголя [231], а также о факторе риска при сопутствующих алкоголизму заболеваниях.

Отличительной чертой свинца является развитие гипертрофического остеопороза, особенно в местах эпифиза трубчатых костей. В патогенезе остеопатий, наблюдаемой у $\frac{2}{3}$ больных с хронической свинцовой интоксикацией (ХСИ), и механизмах возникновения гипертрофического остеопороза имеет важное значение повышение уровня паратгормона, кортизола и снижение тестостерона, инсулина в крови. По скорости накопления свинца костная ткань находится на 3-м месте после надпочечника и гонад. Свинец также оказывает специфический эффект на выход кальция из головного мозга на клеточном уровне, что может иметь значение в механизме токсичности свинца по отношению к ЦНС, особенно в сочетании с алкоголем.

Алкоголь является нейропаралитическим ядом, действуя на центры регуляции половых органов в спинном мозгу, в подкорковых образованиях головного мозга. Но в то же время является депрессантом ЦНС, снижает контроль, способствуя расслаблению и снятию напряжения при нарушении адаптационных механизмов, средством подавления состояния напряжения, страха, вины т.е. обладает защитно-адаптационным действием. И в то же время алкоголь является нейротропным, цитоплазматическим, ферментативным ядом, влияющим на общую и иммунологическую активность, снижает сопротивляемость организма к различным инфекциям, являясь фактором риска для многих заболеваний. Нарушая обмен веществ в организме, он изменяет и условия действия лекарственных препаратов и других токсических средств, в том числе и ксенобиотиков минерального происхождения.

В то же время известно, что у собак в горизонтальном положении большая часть продуцируемой ЦСЖ перемещается в сторону головного мозга, а малая – в спинной мозг, со скоростью 5–6 см/час. У отравленных свинцом собак направление циркуляции ЦСЖ резко снижается. При подостром отравлении, сроком 20–30 дней, за 6–7 часов наблюдения, не обнаружено перемещения ЦСЖ в сторону спинного мозга. В головном мозге, образование продукции ЦСЖ было снижено, т.е. проницаемость сосудисто-тканевых барьеров мозга отравленных собак свинцом понижалось. По снижению продукции, циркуляции и резорбции ЦСЖ у отравленных собак свинцом или другими токсическими веществами можно предположить, что при действии алкоголя угнетается иммунная система и замедляются рефлекторные реакции с нервными клетками и волокнами (в остром периоде с астроцитами). При усилении токсического процесса нарушаются связи и между функциями нейронов, впоследствии приводящие к необратимым процессам, таким как комбинированные токсические энцефалопатии.

В общем, проблема комбинированного действия ядов разработана еще далеко не достаточно. Исследования в этом направлении представляются весьма перспективными.

17. Особенности изменения гемо- и ликвородинамических показателей при воздействии некоторых фармакологических препаратов у здоровых животных

На современном этапе большинство исследователей сходятся во мнении, что цереброспинальная жидкость образуется в результате активной секреции в хориоидальных сплетениях головного мозга. Однако каков механизм данной секреции, и какие факторы могут влиять на нее, до настоящего времени остается в большинстве своем не изученным, а полученные результаты во многом противоречивы.

В частности, не совсем ясна связь скорости продукции ЦСЖ с изменением общего и церебрального кровообращения, а также при использовании лекарственных веществ. В то же время выяснение этого вопроса могло бы прояснить один из механизмов повышения ВЧД и разработать меры его профилактики и лечения.

Результаты исследования показывают (таблицы 11, 12), что инфузия норадреналина животным со скоростью 0,1 мкг/кг/мин способствует у них повышению АД до 139,8 мм рт.ст. При дальнейшей инфузии АД снижается и держится на определенном, но уже на постоянном уровне ($135,67 \pm 4,1$ мм рт.ст.). Венозное давление в сагиттальном синусе твердой мозговой оболочки также в первые минуты несколько увеличивается, затем практически возвращается к исходным значениям (до инфузии $87,8 \pm 5,6$ мм вод.ст., во время инфузии $90,7 \pm 6,1$ мм вод.ст.). Изменения системного венозного давления во время инфузии норадреналина также были незначительны. Скорость продукции ЦСЖ во время инфузии норадреналина у подопытных животных, несколько уменьшилась и составила до инфузии $0,059 \pm 0,002$ мл/мин, после инфузии $0,054 \pm 0,002$ мл/мин. Коэффициент корреляции скорости продукции ЦСЖ с АД, ДСС и ВД был слабо выражен и статистически недостоверен.

Из полученных результатов исследования вытекает, что гуморальное воздействие на симпатическую нервную систему практически не вызывает ответной реакции со стороны сосудистых сплетений. Несмотря на повышение системного АД, другие системы, участвующие в механизмах кровообращения, остаются практически интактными.

Увеличение скорости инфузии норадреналина до 0,2 мкг/кг/мин, способствовало более значительному повышению АД, которое достигало $175,4 \pm 7,4$ мм рт.ст.

Венозное давление в сагиттальном синусе твердой мозговой оболочки головного мозга, также повышалось и сохранялось, на более высоком уровне ($247,7 \pm 16,1$ мм вод.ст.) в течение всего процесса введения норадреналина.

Венозное давление в яремных венах животных, также увеличивалось и оставалось высоким в течение всего времени инфузии норадреналина (с $37,9 \pm 3,7$ до $71,3 \pm 8,7$ мм вод.ст.).

Скорость продукции ЦСЖ увеличивалась с $0,058 \pm 0,002$ мл/мин до $0,116 \pm 0,066$ мл/мин, и несколько снижалась через 10 минут после проводимой инфузии норадреналина ($0,097 \pm 0,004$ мл/мин). В процентном соотношении все показатели во время инфузии норадреналина со скоростью $0,2$ мкг/кг/мин также заметно превышают значения полученные при введении норадреналина со скоростью $0,1$ мкг/кг/мин. Коэффициент корреляции скорости продукции ЦСЖ с АД, ДСС и ВД составил соответственно $0,62$, $0,68$ и $0,51$.

Инфузия раствора атропина в дозе $10,0$ мкг/кг/мин, практически не приводила к гемодинамическим изменениям. В то время как скорость продукции ЦСЖ заметно уменьшалась, если до введения препарата она составляла $0,061 \pm 0,003$, то после введения атропина снижалась практически в $1,4$ раза и составила $0,045 \pm 0,002$ мл/мин (таблица 12).

При инфузии раствора нитроглицерина в дозе $0,5$ мкг/кг/мин, отмечалось заметное снижение АД. Если до введения препарата АД составляло $110,9 \pm 3,9$ мм вод.ст, то во время инфузии, АД снижалось до $70,3 \pm 2,4$ мм рт.ст. Несмотря на снижение АД, синусное давление в твердой мозговой оболочке заметно повышалось и составляло $187,4 \pm 7,6$ мм вод.ст. Также увеличивалась системное венозное давление в яремных венах до $76,6 \pm 9,1$ мм вод.ст. Скорость продукции ЦСЖ в ответ на инфузию раствора нитроглицерина, также увеличивалась и составляла $0,127 \pm 0,007$ мл/мин (до инфузии $0,058 \pm 0,003$). Коэффициент корреляции между скоростью продукции ЦСЖ с АД, ДСС и ВД составил соответственно – $0,56$, $0,61$ и $0,40$. Следовательно, скорость продукции ЦСЖ не всегда зависит от уровня системного артериального давления, а в некоторых случаях эта зависимость может быть обратной.

Инфузия раствора пропранолола в дозе $10,0$ мкг/кг/мин, приводила к заметному снижению системного АД (до инфузии $112,6 \pm 3,3$ мм рт.ст., во время инфузии $91,4 \pm 3,0$). ДСС при этом незначительно повышалась с $90,9 \pm 6,2$ мм вод.ст. до $104,8 \pm 6,4$. Системное венозное давление в яремных венах также незначительно увеличивалось.

Скорость продукции ЦСЖ уменьшалась на $36,1\%$. Коэффициент корреляции между скоростью продукции ЦСЖ с АД, ДСС и ВД был незначителен и составил соответственно - $0,21$, $0,19$ и $0,11$.

На основании вышеприведенных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Умеренное возбуждение симпатической нервной системы способствует снижению продукции ЦСЖ. Сверхпороговое раздражение симпатической нервной системы, с повышением АД до верхних пределов ауторегуляции мозгового кровотока и увеличение венозного тонуса в сосудах головного мозга приводит наоборот к ускорению продукции ЦСЖ;

Таблица 11 – Гемо- и ликвородинамические изменения при дозированном повышении ВЧД на фоне инфузии норадrenalина ($M \pm m$)

| Исследуемые показатели | До инфузии | | | | | | Во время инфузии | | | | | |
|--|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 118,3 $\pm 8,7$ | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 280,0 $\pm 18,6$ | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 |
| ВЧД, мм вод.ст. | 118,3 $\pm 8,7$ | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 280,0 $\pm 18,6$ | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 |
| СД, мм вод.ст. | 105,6 $\pm 9,9$ | 227,8 $\pm 31,0$ * | 243,9 $\pm 34,7$ * | 276,7 $\pm 48,8$ * | 270,0 $\pm 38,9$ * | 263,1 $\pm 37,9$ * | 236,3 $\pm 17,1$ | 283,3 $\pm 16,2$ | 331,1 $\pm 30,8$ * | 368,9 $\pm 33,4$ * | 381,1 $\pm 35,9$ * | 376,4 $\pm 30,6$ * |
| СРЛ, мл/мин | - | 0,227 $\pm 0,019$ | 0,300 $\pm 0,018$ * | 0,377 $\pm 0,021$ * | 0,510 $\pm 0,036$ * | 0,675 $\pm 0,041$ * | - | 0,153 $\pm 0,017$ | 0,206 $\pm 0,026$ | 0,263 $\pm 0,030$ * | 0,373 $\pm 0,031$ * | 0,512 $\pm 0,032$ * |
| АД, мм рт.ст. | 115,0 $\pm 2,7$ | 115,6 $\pm 3,2$ | 116,3 $\pm 4,3$ | 116,3 $\pm 4,3$ | 116,3 $\pm 4,3$ | 117,5 $\pm 5,0$ | 165,0 $\pm 7,6$ | 165,0 $\pm 7,6$ | 165,0 $\pm 7,6$ | 164,3 $\pm 7,6$ | 163,5 $\pm 8,2$ | 160,0 $\pm 8,6$ |
| ВД, мм вод.ст. | 39,4 $\pm 3,7$ | 43,8 $\pm 4,0$ | 44,0 $\pm 4,1$ | 44,4 $\pm 4,8$ | 47,1 $\pm 6,1$ | 55,0 $\pm 8,4$ | 77,5 $\pm 11,2$ | 77,5 $\pm 11,2$ | 81,9 $\pm 17,6$ | 77,5 $\pm 18,0$ | 80,0 $\pm 20,7$ | 78,0 $\pm 20,3$ |
| Частота дыхания | 16,3 $\pm 4,4$ | 16,3 $\pm 5,2$ | 16,3 $\pm 5,2$ | 17,0 $\pm 6,1$ | 17,0 $\pm 6,2$ | 18,7 $\pm 8,0$ | 9,6 $\pm 3,0$ | 10,9 $\pm 3,8$ | 10,9 $\pm 3,8$ | 10,4 $\pm 3,6$ | 12,0 $\pm 4,2$ | 12,4 $\pm 4,5$ |
| СР ₁ , мм вод.ст./ мл/мин | - | 1604,0 $\pm 117,0$ | 1742,0 $\pm 111,7$ | 1663,0 $\pm 102,8$ | 1486,3 $\pm 108,8$ | 1243,5 $\pm 72,9$ * | - | 2444,0 $\pm 205,4$ | 2563,3 $\pm 244,9$ | 2416,1 $\pm 314,0$ | 1975,9 $\pm 143,9$ | 1715,0 $\pm 90,7$ * |
| СР ₂ , мм вод.ст./ мл/мин | - | 799,0 $\pm 112,2$ | 897,7 $\pm 122,7$ | 916,9 $\pm 117,8$ | 898,5 $\pm 98,1$ | 830,4 $\pm 78,2$ | - | 737,3 $\pm 39,8$ | 723,1 $\pm 87,8$ | 865,9 ± 9 9,6 | 912,8 $\pm 79,0$ | 889,9 $\pm 68,9$ |

* - $p \leq 0,05$

Таблица 12 - Некоторые гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|--------------------------------------|------------------|--------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 10 | 111,3±3,7 | 135,6±4,1 ** | 87,8±5,6 | 90,7±6,1 | 37,6±3,8 | 41,4±3,8 | 0,059±0,002 | 0,054±0,002 |
| Норадреналин 0,2 | 11 | 107,6±3,4 | 175,4±7,4 * | 88,6±4,9 | 247,7±16,1 * | 37,9±3,7 | 71,3±8,7 ** | 0,058±0,002 | 0,097±0,004 * |
| Атропин 10,0 | 9 | 109,1±3,3 | 111,6±3,4 | 91,1±6,1 | 90,0±6,3 | 38,2±4,1 | 38,2±6,3 | 0,061±0,003 | 0,045±0,002 * |
| Нитроглицерин 0,5 | 12 | 110,9±3,9 | 70,3±2,4 * | 92,1±5,8 | 187,4±7,6 * | 41,6±5,1 | 76,6±9,1 ** | 0,058±0,003 | 0,127±0,007 * |
| Пропранолол 10,0 | 12 | 112,6±3,3 | 91,4±3,0 * | 90,9±6,2 | 104,8±6,4 | 39,3±4,1 | 40,1±3,7 | 0,061±0,003 | 0,039±0,003 * |
| *p<0,001; **p<0,01 | | | | | | | | | |

2. На фоне введения раствора атропина происходит уменьшение скорости продукции ЦСЖ, без особых изменений со стороны гемодинамики;
3. Инфузия нитроглицерина приводит к снижению скорости продукции ЦСЖ с уменьшением системного АД, и увеличением ДСС в твердой мозговой оболочке;
4. Введение раствора пропранолола снижало скорость образования ЦСЖ с одновременным уменьшением АД;
5. Несмотря на то, что сосуды головного мозга и сосудистые сплетения в желудочках мозга имеют практически одинаковую иннервацию, процессы продукции ЦСЖ не всегда коррелируют с гемодинамическими изменениями.

18. Влияние свинцовой интоксикации на характер скорости продукции цереброспинальной жидкости и гемодинамику при воздействии некоторыми фармакологическими препаратами

Отравление животных производили путем перорального введения 5% раствора уксуснокислого свинца в дозе 50 мг/кг живой массы животного в течение 10 и 40 дней.

После 10-дневного отравления свинцом у животных в общем состоянии и в поведении особых изменений не наблюдалось. У животных с 40-дневным сроком отравления, наблюдалась потеря аппетита, вялость, у некоторых животных парезы, подергивание конечностей, дрожь, эпилептиформные судороги.

По сравнению с контрольными животными, у подопытных животных с 10-дневным отравлением уксуснокислым свинцом, скорость продукции ЦСЖ была несколько ниже и составила $0,053 \pm 0,003$ мл/мин (в контроле $0,064 \pm 0,009$ мл/мин).

Артериальное давление у животных, подвергнутых отравлению в течение 10 дней, было несколько повышенным по сравнению с контрольными животными (таблица 13). Также по сравнению с контрольными животными у животных с 10-ти дневным отравлением свинцом несколько повышенными были значения венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки.

Внутривенная инфузия норадреналина со скоростью 0,1 мкг/кг/мин вызывала по сравнению с контрольными данными более высокое повышение АД, ДСС с твердой мозговой оболочки и ВД в среднем до 146,3 мм рт.ст., 142,6 и 52,3 мм вод.ст. соответственно. Скорость продукции ЦСЖ на фоне введения норадреналина несколько уменьшалась.

Увеличение дозы 0,2 мкг/кг/мин раствора норадреналина, вызывало более значительные гемодинамические изменения, особенно со стороны АД, давления в синусах и в яремных венах, значения которых превышали данные контрольных животных. В свою очередь, продукция ЦСЖ заметно увеличивалась.

Следовательно, из полученных результатов, можно сделать вывод, что норадреналин влияет двояко на продукцию ЦСЖ: при относительно

небольших дозах несколько снижает ее скорость образования, а при больших заметно увеличивает выработку ЦСЖ (с 0,054 до 0,095 мл/мин).

Эти результаты исследования подтверждают, что скорость продукции ЦСЖ с одной стороны, связана с нейрогуморальной регуляцией, а с другой с гемодинамическими процессами в головном мозге, в частности в хориоидальных сплетениях желудочков.

Введение атропина сульфата в дозе 10,0 мкг/кг/мин, практически не приводило к значительным гемодинамическим сдвигам у животных с 10-дневным сроком отравления. В то же время скорость продукции ЦСЖ на фоне введения атропина заметно снизилась (с 0,054 до 0,037 мл/мин).

Инфузия нитроглицерина в дозе 0,5 мкг/кг/мин животным, с 10-дневным сроком интоксикации свинцом способствовала снижению АД и увеличению давления в венозных синусах твердой мозговой оболочки, как у контрольных животных. Вместе с тем, следует отметить, что снижение АД у животных со свинцовой интоксикацией было меньше, а увеличение синусного давления несколько выше, чем в контроле. Скорость продукции ЦСЖ у животных с 10-ти дневным отравлением при введении нитроглицерина увеличивалась на меньшее значение, чем в контрольных опытах. Эти различия хорошо прослеживаются при сопоставлении данных гемодинамики и продукции ЦСЖ, полученных у здоровых и отравленных животных, где прослеживается менее значительное снижение АД и увеличение скорости продукции ЦСЖ у животных с 10-дневным отравлением.

При инфузии раствора пропранолола в дозе 10,0 мкг/кг/мин., как и в контрольной группе животных, отмечалось снижение АД без особых влияний на венозное давление. Также регистрировалось и уменьшение скорости продукции ЦСЖ, которое было несколько ниже, чем у контрольных животных.

Таким образом, при 10-дневной свинцовой интоксикации происходит повышение тонуса сосудистой системы с увеличением ответной реакции на введение норадреналина и снижением на инфузию нитроглицерина и пропранолола.

У животных с 40-дневной свинцовой интоксикацией практически все исходные гемодинамические показатели были несколько снижены. Практически у всех экспериментальных животных наблюдалось уменьшение скорости продукции ЦСЖ.

Инфузия раствора норадреналина в дозе 0,1 мкг/кг/мин столь значительного увеличения АД не давала, как в контрольной группе или как у животных с 10-дневным свинцовым отравлением. Со стороны ДСС, ВД и скорости образования ЦСЖ достоверных изменений не наблюдалось. При введении норадреналина со скоростью 0,2 мкг/кг/мин, интенсивность повышения синусного давления была практически такой же, как в контрольных исследованиях подопытных животных (с 104,1 до 251,7 мм вод.ст.), несмотря на то, что степень увеличения АД у этих животных ($151,2 \pm 5,2$ мм рт.ст.) была заметно ниже (таблица 14).

Таблица 13 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных, отравленных свинцом в течение 10 дней, и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|--------------------------------------|------------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|------------|-----------------|----------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 12 | 121,2±4,1 | 146,3±6,2 | 106,5±6,3 | 142,6 ±13,9 | 40,1±5,4 | 52,3±5,7 | 0,053±0,003 | 0,050±0,005 |
| Норадреналин 0,2 | 11 | 122,0±5,1 | 180,6±7,9 * | 94,6±6,5 | 273,3±18,7 * | 40,6±5,3 | 80,1±8,8 * | 0,054±0,003 | 0,095±0,007 * |
| Атропин 10,0 | 11 | 119,7±4,9 | 118,5±4,9 | 105,4±6,4 | 98,9±12,7 | 41,5±5,7 | 42,3±5,6 | 0,054±0,004 | 0,037±0,002 ** |
| Нитроглицерин 0,5 | 10 | 120,9±5,2 | 109,6±4,8 *** | 108,7±6,6 | 244,2±18,4 * | 41,3±5,2 | 44,3±5,9 | 0,055±0,003 | 0,097±0,006 * |
| Пропранолол 10,0 | 12 | 118,4±4,7 | 106,9±5,1 | 104,9±6,1 | 109,4±11,9 | 40,6±4,8 | 41,3±5,1 | 0,053±0,003 | 0,043±0,003 |

*p<0,001; **<0,01; ***<0,1

Таблица 14 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных, отравленных свинцом в течение 40 дней, и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПССЖ мл в 1 мин | |
|--------------------------------------|------------------|--------------|------------|----------------|-------------|---------------|----------|-----------------|---------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 11 | 106,0±4,2 | 122,1±10,6 | 100,1±5,6 | 112,4±6,8 | 37,2±5,2 | 39,3±6,2 | 0,040±0,004 | 0,038±0,003 |
| Норадреналин 0,2 | 10 | 96,0±2,1 | 151,2±5,2* | 104,1±5,9 | 251,7±20,2* | 38,6±5,9 | 42,3±7,1 | 0,042±0,002 | 0,058±0,004** |
| Атропин 10,0 | 9 | 93,3±2,4 | 93,0±2,5 | 105,6±6,1 | 107,1±6,4 | 39,6±5,7 | 38,2±3,7 | 0,038±0,003 | 0,029±0,002 |
| Нитроглицерин 0,5 | 11 | 94,4±3,1 | 70,3±2,3* | 100,4±5,8 | 167,7±11,4* | 38,2±4,9 | 43,6±6,9 | 0,037±0,003 | 0,056±0,004** |
| Пропранолол 10,0 | 10 | 92,4±2,2 | 76,3±2,1* | 103,4±6,3 | 104,1±6,5 | 37,6±5,1 | 37,8±5,1 | 0,039±0,003 | 0,033±0,002 |
| *p<0,001; **p<0,01 | | | | | | | | | |

Динамика скорости повышения продукции ЦСЖ оставалась такой же, как при отравлении в течение 10 дней, и доходила до 0,058 мл/мин, при низком исходном значении (0,042+0,002 мл/мин).

Действие раствора атропина сульфата со скоростью 10 мкг/кг/мин у животных с 40-дневным сроком отравления, практически не проявлялось изменениями в гемодинамике, в то время как скорость продукции ЦСЖ снижалась до 0,029 мл/мин ($p < 0,05$).

Доза раствора нитроглицерина 0,5 мкг/кг/мин., которая применялась в контроле и у животных с 10-дневным отравлением 5% раствором уксуснокислого свинца, при 40-дневной интоксикации значительно снижала АД: если исходная АД была 94,4 мм рт.ст., то во время введения препарата она снижалась до 70,3 мм рт.ст. В свою очередь, синусное давление у этих животных по сравнению с исходными данными, заметно увеличивалось, при этом степень увеличения ДСС превышала разницу, как у контрольных животных, так и у животных с 10-дневным свинцовым отравлением. ВД – с яремных вен повышалось незначительно, и было статистически недостоверно.

Скорость продукции ЦСЖ под действием 0,5 мкг/кг/мин раствора нитроглицерина, у животных с 40-дневным отравлением также увеличивалась, но значительно меньше, чем у контрольных животных.

Следовательно, при поступлении в организм животных с 40-дневным свинцовым отравлением нитроглицерина, создаются условия для значительного повышения ВЧД, в котором участвуют высокое давление в венозных синусах головного мозга, куда в основном происходит отток ЦСЖ и увеличения образования самой цереброспинальной жидкости.

Введение раствора пропранолола в дозе 10,0 мкг/кг/мин., животным с 40-дневным отравлением свинцом, также несколько снижало системное АД без особых изменений со стороны давления в венозных синусах и яремных венах. Анализ результатов процентных изменений гемодинамики и скорости продукции цереброспинальной жидкости у животных с 10-ти и 40-дневной свинцовой интоксикацией показывает, что динамика артериального давления у животных с 40-дневной интоксикацией в ответ на введение норадrenalина практически такая же, как при 10-дневном отравлении. В то же время под действием нитроглицерина и пропранолола АД снижается больше, чем у животных с 10-дневным отравлением.

Скорость продукции ЦСЖ под действием раствора пропранолола уменьшалась. Однако, полной остановки продукции ЦСЖ не происходит, по-видимому, организм, обладает определенным запасом компенсаторно-защитных механизмов, позволяющим поддерживать основные функции гомеостаза, к которому в определенной степени относится и продукция ЦСЖ, которая поддерживает гомеостаз и в краниоспинальной системе.

Следовательно при свинцовой интоксикации в зависимости от тяжести отравления происходят определенные реакции гемо- и ликвородинамики в ответ на введение фармпрепаратов: более значительное увеличение показателей артериального и венозного давлений при введении норадrenalина и меньшее

их снижение во время инфузии нитроглицерина и пропранолола у животных с 10-дневным отравлением и уменьшение ответных реакций на инфузию норадреналина с увеличением тяжести интоксикации. С увеличением сроков интоксикации происходит прогрессирующее уменьшение скорости продукции ЦСЖ и снижение ее реакции на введение фармакологических препаратов [232, 233].

19. Влияние алкогольной интоксикации на гемодинамику и характер изменения скорости продукции цереброспинальной жидкости при воздействии некоторыми фармакологическими препаратами

Одной из наиболее актуальных проблем современности остается проблема алкоголизма. По данным ВОЗ, алкоголизм в настоящее время занимает одно из первых мест среди причин смертности, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям.

Неврологические синдромы являются наиболее частыми и основными при воздействии алкоголя на организм. Особого внимания заслуживает синдром повышенного внутричерепного давления, который клинически проявляется: головной болью, головокружением, оболочечным симптомом Брудзинского, слабостью конвергенции, недоведением глазных яблок кнаружи, горизонтальным нистагмом, болезненностью при давлении на супраорбитальные точки, расширением вен на глазном дне.

Несмотря на то, что в ряде работ описывались симптомы повышения ВЧД при алкогольной интоксикации и предлагались различные способы их лечения, вплоть до использования спинномозговой пункции, сам механизм возникновения внутричерепной гипертензии при этой патологии до настоящего времени остается во многом еще не ясным и малоизученным.

В связи с вышеуказанным, в настоящей главе представлены данные о влиянии алкоголя на некоторые гемо- и ликвородинамические показатели.

Полученные результаты свидетельствуют, что у животных отмечается период привыкания к этанолу. Так, в первые дни введение этанола осуществлялось внутрижелудочно с помощью мягкого катетера, но через непродолжительное время собаки самостоятельно употребляли алкоголь вместе с пищей. В общем состоянии заметных изменений у животных не отмечалось.

Исследования гемо- и ликвородинамических показателей показывают, что у животных, получавших алкоголь, по сравнению с контрольной группой отмечалось повышение АД в среднем до 142,9 мм рт.ст. (в контроле 112,3 мм рт.ст.).

ДСС увеличивалось до $107,6 \pm 5,1$ мм вод.ст. (в контроле 90,7 мм вод.ст.), системное ВД в яремных венах значительно от контрольных данных не отличалось, и составляло $40,9 \pm 2,1$ мм вод.ст. Исследование скорости продукции ЦСЖ выявило увеличение ее практически в 1,5 раза по сравнению с контролем и составило $0,092 \pm 0,006$ мл/мин (в контроле 0,060 мл/мин).

Инфузия этим животным раствора норадреналина со скоростью 0,1 мкг/кг/мин вызывала значительное увеличение АД ($191,0 \pm 17,4$ мм рт.ст.), а

также повышение венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки до $229,3 \pm 16,7$ мм вод.ст., и системного венозного давления в яремных венах до $62,2 \pm 5,3$ мм вод.ст. (таблица 15). Скорость продукции ЦСЖ в ответ на инфузию норадреналина увеличивалась до $0,130 \pm 0,006$ мл/мин.

Введение атропина животным, которые в течение 10 дней получали алкоголь, впервые минуты, также вызывало небольшое повышение АД, однако, уже на третьей минуте их показатели возвращались практически к исходным значениям. Со стороны других гемодинамических показателей существенных изменений не происходило. Скорость продукции ЦСЖ под действием атропина по сравнению с исходными результатами уменьшалась практически в 1,5 раза, и составила $0,068 \pm 0,003$ мл/мин.

При инфузии раствора нитроглицерина животным, получавшим алкоголь в течение 10 дней, АД снижалось с $138,6 \pm 6,4$ мм рт.ст. до $119,9 \pm 6,3$, а системное ВД увеличилось с $47,9 \pm 3,1$ до $67,6 \pm 8,1$ мм вод.ст. В свою очередь, синусное давление в твердой мозговой оболочке заметно повысилось и составило $233,4 \pm 12,7$ мм вод.ст.

Скорость продукции ЦСЖ на фоне алкоголя при инфузии нитроглицерином увеличилась в 2 раза и составила $0,176 \pm 0,008$ мл/мин.

Под действием пропранолола в дозе 10 мкг/кг/мин., у подопытных животных, получавших алкоголь, было отмечено заметное снижение АД - с $137,6 \pm 6,5$ до $106,8 \pm 5,9$ мм рт.ст. Столь значительное снижение АД мало отражалось на состоянии венозного давления в синусах и яремных венах. Скорость продукции ЦСЖ под действием пропранолола несколько снизилась и составила $0,066 \pm 0,004$ мл/мин при исходном значении $0,095 \pm 0,005$ мл/мин.

Сравнительный анализ действия фармпрепаратов у животных на фоне 10-дневной алкогольной интоксикации свидетельствует, что этанол способствует повышению сосудистого тонуса и увеличению чувствительности адренорецепторов.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение, что под действием алкоголя в организме животных происходят определенные сдвиги в процессах гемо- и ликвородинамики, которые в комплексе приводят к повышению ВЧД. Действие фармакологических препаратов на фоне алкогольной интоксикации создает дополнительные условия для развития внутричерепной гипертензии путем потенцирования их действия на системное АД, и расширения сосудов головного мозга, тем самым усиливая кровенаполнение головного мозга и скорость продукции ЦСЖ.

Как правило, интоксикация алкоголем животных проводилась ежедневно кроме праздничных и выходных дней, в обеденное время. При длительном употреблении алкоголя (40 дней) практически у 100% животных наблюдалось привыкание к нему. По утрам, у собак отмечалось депрессивное состояние, проявляющееся в виде вялости, гиподинамии.

У подопытных животных, которым алкоголь вводили в течение 40 дней, по сравнению с группой животных, получавший алкоголь в течение 10 дней, наблюдалось некоторое снижение показателей системного АД и уменьшение скорости продукции ЦСЖ (таблица 16).

Таблица 15 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных, отравленных этанолом в течение 10 дней, и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|---|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|--------------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 12 | 142,9±6,8 | 191,0±7,4 * | 107,6±5,1 | 229,3±16,7 | 40,9±2,1 | 62,2±5,3 ** | 0,092±0,006 | 0,130±0,006 *** |
| Атропин 10,0 | 12 | 137,3±6,5 | 150,4±6,7 | 106,9±5,3 | 109,2±5,4 | 41,5±2,3 | 42,2±2,4 | 0,089±0,005 | 0,068±0,003 ** |
| Нитроглицерин 0,5 | 12 | 138,6±6,4 | 119,9±6,3 | 108,1±5,9 | 233,4±12,7 * | 47,9±2,4 | 67,6±8,1 | 0,090±0,004 | 0,176±0,008 * |
| Пропранолол 10,0 | 12 | 137,6±6,5 | 106,8±5,9 ** | 110,3±5,6 | 118,0±5,9 | 40,7±3,1 | 42,8±3,4 | 0,095±0,005 | 0,066±0,004 ** |

*p<0,001; **p<0,01; ***p<0,002

Таблица 16 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных, отравленных этанолом в течение 40 дней, и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|---|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|------------------|----------|--------------------|---------------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 12 | 125,9±5,6 | 171,7±7,1 * | 92,0±4,1 | 207,4±9,5 * | 38,7±4,2 | 52,0±5,5 | 0,070±0,004 | 0,111±0,006 * |
| Атропин 10,0 | 12 | 129,4±6,1 | 132,7±6,3 | 100,1±4,3 | 105,3±5,1 | 41,1±3,7 | 47,6±3,8 | 0,077±0,004 | 0,070±0,004 |
| Нитроглицерин 0,5 | 12 | 128,8±6,3 | 106,3±5,7 | 95,9±4,4 | 212,3±7,9 * | 40,7±4,1 | 49,8±5,3 | 0,069±0,005 | 0,127±0,007 * |
| Пропранолол 10,0 | 10 | 132,6±7,1 | 105,0±6,7 **** | 99,6±5,1 | 108,8±6,2 | 41,9±4,2 | 42,8±4,4 | 0,074±0,004 | 0,057±0,003 **** |
| * p<0,001; **** p<0,02 | | | | | | | | | |

Инфузия раствора норадреналина со скоростью 0,1 мкг/кг/мин, не вызывала у животных столь значительного повышения АД, как при 10-дневном отравлении алкоголем. Однако результаты были значительно выше, чем в контрольных опытах у животных и составили $171,7 \pm 7,1$ мм рт.ст. Давление в синусах твердой мозговой оболочки головного мозга увеличивалось до $207,4 \pm 9,5$ мм вод.ст. Системное венозное давление, в яремных венах также повышалась и составило $52,0 \pm 5,5$ мм вод.ст, при исходном давлении $38,7 \pm 4,2$ мм.вод.ст. Скорость продукции ЦСЖ увеличивалась от $0,070 \pm 0,004$ до $0,111 \pm 0,006$ мл/мин.

От действия раствора атропина, значительных изменений со стороны гемодинамики не отмечалось, за исключением некоторого недостоверного снижения скорости продукции ЦСЖ.

При инфузии раствора нитроглицерина, происходило снижение АД и повышение давления в синусах твердой мозговой оболочки. Скорость продукции ЦСЖ увеличивалась, практически в 2 раза и составила $0,127 \pm 0,007$ мл/мин при исходном значении $0,069 \pm 0,005$ мл/мин. (таблица 17).

Под действием раствора пропранолола АД, как и при отравлении алкоголем в течение 10 дней, резко снижалось с $132,6 \pm 7,1$ до $105,0 \pm 6,7$ мм рт.ст. Венозное давление в синусах твердой мозговой оболочки и яремных венах повышалось незначительно. Скорость продукции ЦСЖ под действием пропранолола достоверно уменьшилась с $0,074 \pm 0,004$ до $0,057 \pm 0,003$ мл/мин.

Следовательно, можно заключить, что под действием алкоголя происходит повышение тонуса сосудистой системы, проявляющееся в увеличении артериального и венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки. Повышается чувствительность некоторых систем к воздействию фармакологических препаратов, при этом скорость продукции ЦСЖ на фоне алкоголя также усиливается.

С увеличением сроков отравления алкоголем, сосудистый тонус несколько снижается, однако, чувствительность к фармакологическим препаратам остается практически на прежнем уровне. Это хорошо видно на характере изменения гемодинамики у животных, отравленных этанолом в течение 40 дней на фоне инфузии фармпрепаратов; сосудистый тонус был практически таким же, как у собак, отравленных этанолом в течение 10 дней. Скорость продукции ЦСЖ несколько снижалась, однако по сравнению с данными контрольных животных оставалась несколько выше [234, 235].

20. Исследование гемо- и ликвородинамики при комбинированном воздействии свинца и алкоголя

В выше представленных главах приведены результаты отдельного действия свинца и алкоголя на гемо- и ликвородинамические показатели организма животных. Вместе с тем, в жизни нередко наблюдаются случаи, когда действие этих веществ происходит совместно, при этом больные об этом могут не догадываться.

Для выяснения, как будут действовать свинец и алкоголь на гемо- и ликвородинамические показатели при их совместном поступлении,

проведены эксперименты с 10 и 40- дневным сроком отравления этими веществами.

После 10-дневного совместного отравления свинцом и алкоголем в общем состоянии животных заметных изменений не наблюдалось. Масса тела также оставалась без изменения.

Результаты исследования гемо- и ликвородинамики показали, что комбинированное действие свинца и алкоголя в течение 10 дней вызывало повышение АД, при этом уровень его был несколько выше, чем в опытах с отдельным отравлением алкоголем и свинцом (таблица 17).

Венозное давление в синусах твердой мозговой оболочки повышалось практически до таких же значений, как у животных при отравлении свинцом в течение 10 дней. Скорость продукции ЦСЖ при комбинированном отравлении свинцом и алкоголем была заметно ниже, чем в опытах с алкоголем, однако по сравнению с данными, полученными у подопытных животных с 10 дневным отравлением свинцом, она оказалась несколько выше.

Инфузия норадреналина со скоростью 0,1 мкг/кг/мин., вызывала заметное повышение артериального и венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки головного мозга соответственно до $211,2 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и $232,7 \pm 15,9$ мм вод.ст. ($p < 0,001$). Венозное давление в яремных венах повышалось незначительно. Несмотря на заметное увеличение кровенаполнения головного мозга, повышение скорости продукции ЦСЖ было незначительным и составило $0,078 \pm 0,005$ мл/мин при исходном значении $0,063 \pm 0,004$ мл/мин.

Воздействие раствора атропина на фоне комбинированного отравления свинцом и алкоголем, практически не влияло на гемодинамические показатели животных, но вызывало некоторое снижение скорости продукции ЦСЖ с $0,060 \pm 0,005$ до $0,049 \pm 0,003$ мл/мин.

Введение растворов нитроглицерина и пропранолола подопытным животным вызывало у них падение системного АД и повышение венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки. При этом отмечается, что увеличение синусного давления под действием нитроглицерина было несколько выше, чем при инфузии пропранолола, и составило соответственно $235,2 \pm 14,1$ и $112,4 \pm 5,7$ мм вод.ст. Несмотря на однонаправленное действие обоих препаратов на гемодинамические показатели, действие их на скорость продукции ЦСЖ было прямо противоположным. При инфузии нитроглицерина, скорость продукции ЦСЖ достоверно увеличивалась, а при введении пропранолола, наоборот уменьшалась. Венозное давление в яремных венах, в обоих случаях было без изменения или изменялись незначительно.

Сопоставление гемодинамики и изменения скорости продукции ЦСЖ при 10-дневном комбинированном отравлении свинцом и алкоголем с результатами ранее проведенных исследований свидетельствует, что реакция на препараты при комбинированном отравлении свинцом и алкоголем практически такая же, как при отравлении алкоголем в течение 10 дней.

Таблица 17 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных на фоне 10 дневного комбинированного действия алкоголя и свинца и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов (M±m)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм рт.ст. | | ДСС мм вод.ст. | | ВД мм вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|---|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|----------|--------------------|------------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 12 | 152,9±6,8 | 211,2±7,4 * | 108,6±5,3 | 232,7±15,9 * | 41,8±6,1 | 50,6±6,5 | 0,063±0,004 | 0,078±0,005 |
| Атропин 10,0 | 12 | 146,5±7,2 | 148,8±7,6 | 105,3±5,0 | 108,1±5,1 | 40,9±5,9 | 41,5±6,0 | 0,060±0,005 | 0,049±0,003 |
| Нитроглицерин 0,5 | 12 | 148,6±7,0 | 118,3±6,4 ** | 109,4±5,8 | 235,2±14,1 * | 42,1±5,8 | 51,0±6,9 | 0,061±0,005 | 0,111±0,007 * |
| Пропранолол 10,0 | 12 | 144,5±7,3 | 112,6±6,1 ** | 106,4±5,4 | 112,4±5,7 | 41,6±5,8 | 42,4±5,9 | 0,063±0,004 | 0,050±0,004 |
| *p<0,001; **p<0,01 | | | | | | | | | |

Таким образом, можно заключить, что 10-дневное комбинированное отравление свинцом и алкоголем проявляется взаимным потенцированием их возбуждающего действия, т.е. способствует более яркому проявлению первой стадии воздействия токсического агента.

У подопытных животных, которых подвергали комбинированному отравлению алкоголем и свинцом в течение 40 дней, со стороны общего состояния наблюдались такие же изменения, как и у животных с 40-дневным свинцовым отравлением. В частности, животные становились вялыми, апатичными и безразличными к внешним раздражениям. Аппетит у многих отсутствовал. Животные теряли в весе до 25% от первоначальной массы. У многих отмечались рвота и понос. У нескольких подопытных собак имел место жидкий стул с примесью крови. У 75% животных отмечалось подергивание мышц в конечностях, особенно, в задних. Две собаки погибли от интоксикации, не дожив до конца эксперимента. Эта подопытная группа животных имела более тяжелое состояние, чем группа, где отравление проводилось только 5% раствором уксуснокислого свинца в течение 40 дней.

Реакция АД у подопытных животных на норадреналин в дозе 0,1 мкг/кг/мин при 40-дневном комбинированном отравлении алкоголем и свинцом была заметно снижена, по сравнению с контрольной группой животных (таблица 18). Венозное давление в яремных венах изменений не регистрировало. В то же время, несмотря на относительно небольшое повышение АД, при инфузии норадреналина в дозе 0,2 мкг/кг/мин, венозное давление в синусах твердой мозговой оболочки повышалась весьма значительно. По-видимому, в данном случае, при комбинированном действии свинца и алкоголя уменьшалась граница ауторегуляции мозгового кровообращения, что приводило к значительному кровенаполнению головного мозга на фоне снижения оттока венозной крови.

Действие других фармакологических препаратов на гемо- и ликвородинамические показатели было практически таким же, как при отравлении животных свинцом в течение 40 дней. В частности, раствор атропина практически не влиял на гемодинамические показатели, но несколько снижал скорость продукции ЦСЖ.

В свою очередь, раствор нитроглицерина уменьшал уровень АД, в то время как венозное давление в синусах твердой мозговой оболочки повышалось. Скорость продукции ЦСЖ при этом несколько увеличивалась, но степень этого увеличения была незначительна и достоверно не отличалась от исходных данных.

При инфузии раствором пропранолола, отмечалось снижение АД и повышение синусного давления, которое было не столь значительным. Скорость продукции ЦСЖ несколько уменьшалась.

Сравнительный анализ гемодинамики и изменения продукции ЦСЖ у животных, отравленных свинцом и алкоголем в течение 40 дней, с данными отдельного отравления этими веществами показывает, что изменения со стороны АД, ДСС и ВД при комбинированном отравлении больше напоминают показатели животных с 40-дневной свинцовой интоксикацией и заметно отличаются от результатов, полученных при 40-дневном отравлении

Таблица 18 - Гемодинамические показатели и скорость продукции цереброспинальной жидкости у животных на фоне 40 дневного комбинированного действия алкоголя и свинца и их изменение под действием некоторых фармакологических препаратов ($M \pm m$)

| Фармакологич. препараты (мкг/кг/мин) | Кол-во жив-х (n) | АД мм.рт.ст. | | ДСС мм.вод.ст. | | ВД Мм.вод.ст. | | ПЦСЖ мл в 1 мин | |
|---|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|----------|--------------------|-------------|
| | | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. | Исх. | Инф. |
| Норадреналин 0,1 | 10 | 92,3±4,4 | 121,9±4,2 *** | 72,9±6,3 | 91,0±7,5 | 40,1±6,1 | 41,1±6,3 | 0,038±0,003 | 0,036±0,003 |
| Норадреналин 0,2 | 9 | 94,7±5,1 | 146,0±6,1 * | 75,4±6,5 | 237,1±10,1 * | 40,4±6,3 | 44,5±6,9 | 0,040±0,004 | 0,045±0,005 |
| Атропин 10,0 | 9 | 94,2±4,6 | 96,3±4,8 | 75,8±6,3 | 78,3±6,4 | 41,3±6,2 | 41,4±6,2 | 0,038±0,003 | 0,033±0,002 |
| Нитроглицерин 0,5 | 10 | 93,3±4,9 | 74,7±3,8 ** | 78,7±6,4 | 210,5±13,3 * | 40,8±6,3 | 42,9±6,4 | 0,041±0,004 | 0,044±0,005 |
| Пропранолол 10,0 | 10 | 95,5±4,3 | 89,6±4,0 | 74,9±6,1 | 79,5±6,3 | 39,7±6,0 | 40,3±6,1 | 0,040±0,003 | 0,036±0,003 |

* p<0,001; ** p<0,01; *** p<0,002

алкоголем. Скорость продукции ЦСЖ у животных с комбинированным отравлением свинцом и алкоголем в течение 40 дней под действием препаратов не претерпевала значительных изменений, как и у животных с отдельным отравлением.

Таким образом, при комбинированном отравлении свинцом и алкоголем в начальных стадиях интоксикации (10 дней) преобладает возбуждающее действие алкоголя. С увеличением сроков отравления проявляется преобладающее токсическое действие свинца, характеризующееся снижением сосудистого тонуса и скорости продукции цереброспинальной жидкости и уменьшением их реакции на воздействие препаратов.

21. Гемо- и ликвородинамика в патогенезе судорожного синдрома при алкогольной интоксикации

Частым симптомом при тяжелой алкогольной интоксикации является судорожный синдром. Предполагается, что одной из причин возникновения его является повышение внутричерепного давления.

Изучая общее состояние и показатели гемо- и ликвородинамики у подопытных животных от воздействия алкоголя и комбинации алкоголя со свинцом при длительной интоксикации, в течение 40 дней, мы постарались определить вероятную возможность появления судорожного синдрома при повышении ВЧД. Попытались дать объяснение, является ли данный судорожный синдром, результатом изолированного действия алкоголя или имеет место дополнительное токсическое влияние других веществ, в частности, свинца.

Несмотря на имеющиеся литературные данные о накоплении свинца при хронической алкогольной интоксикации, непосредственных исследований, посвященных особенностям их воздействия на гемо- и ликвородинамические показатели и на возможность участия их в патогенезе судорожного синдрома не проводилось. В связи с этим, нами проведено 3 серии экспериментов на 35 беспородных собаках, с предварительно вживленными электродами в область прецентральной извилины и канюли, соединенной с передним боковым желудочком головного мозга.

Первая группа животных (12 собак) служила контролем. Вторая группа отравлялась в течение 40 дней алкоголем. Третья группа - отравлялась в течение 40 дней комбинацией свинца и алкоголя.

После достижения сроков интоксикации, подопытным животным через вживленную канюлю дозированно, ступенчато повышали ВЧД с одновременной регистрацией электропотенциалов головного мозга и системного артериального давления в бедренной артерии животного.

Результаты исследования показали, что дозированное повышение ВЧД до 400 мм вод.ст. у животных контрольной группы к заметным изменениям в общем состоянии не приводило. АД оставалось на том же постоянном уровне, со стороны электропотенциалов головного мозга наблюдалось

некоторое повышение амплитуды волн. Дальнейшее повышение ВЧД, до 800 мм вод.ст., вызывало некоторое возбуждение животных, учащение дыхания. Амплитуда электропотенциалов головного мозга по сравнению с первоначальной величиной увеличивалась, у некоторых животных отмечалась появление θ - и Δ -волн. АД у некоторых животных умеренно увеличивалось (рисунок 16).

У животных с алкогольной интоксикацией в течение 40 дней дозированное повышение ВЧД до 400 мм вод.ст. вызывало некоторое беспокойство, АД повышалось. Амплитуда биопотенциалов несколько увеличивалась. Повышение ВЧД до 800 мм вод.ст., у двоих подопытных животных проявлялось тоническим напряжением мышц, у остальных собак наблюдалось общее возбуждение. Электроэнцефалография характеризовалась повышением амплитуды, появлением тета и дельта волн.

АД у большинства животных в ответ на увеличение ВЧД повышалось. Исключением были двое животных с судорожным синдромом, у которых перед судорогами АД резко снижалось, затем при возникновении судорог вновь резко повышалось. По сравнению с контрольными показателями, у этих животных наблюдалось снижение скорости резорбции цереброспинальной жидкости. В частности коэффициент сопротивления резорбции в норме составлял $1885,04 \pm 196,3$ мм вод.ст./мл./мин., а после отравления алкоголем в течение 40 дней увеличивался до $2118,6 \pm 263,5$ мм вод.ст./мл./мин.

После комбинированного отравления алкоголем и свинцом, дозированное повышение ВЧД до 400 мм вод.ст. вызывало у животных учащение дыхания и беспокойство. Со стороны биопотенциалов головного мозга наблюдалось повышение амплитуды и увеличение количества дельта волн, а также периодические вспышки высокоамплитудных острых волн. Дополнительное дозированное повышение ВЧД до 800 мм вод.ст., у большинства животных (8 собак), проявилось судорожным синдромом. В начальных стадиях повышения до 500–600 мм вод.ст. у животных наблюдались тонические судороги в конечностях, которые затем переходили в клонические, в виде подергивания конечностей – «бег на месте», наблюдались пенистые выделения из пасти. Практически во всех случаях в предверии возникновения судорог имело место падение АД, а впоследствии, с возникновением судорожных синдромов, у некоторых животных кровяное давление несколько повышалось и имело волнообразный характер, в большинстве случаев не превышая исходное значение. Дыхание становилось шумным, учащенным, у нескольких животных переходило на периодическое. Биопотенциалы головного мозга характеризовались стойкими высоко амплитудными остроконечными волнами с развитием генерализованных разрядов спайков и комплексов спайк-волна.

Скорость резорбции ЦСЖ была ниже, чем в контрольной группе и в опытах с 40 дневным алкогольным отравлением. Коэффициент сопротивления резорбции ЦСЖ составил $2940,8 \pm 410,1$ мм вод.ст./мл./мин.

Следовательно, на основании полученных результатов, можно сделать заключение, что при алкогольной интоксикации и больше при комбинированном отравлении алкоголя со свинцом создаются благоприятные условия для возникновения внутричерепной гипертензии, а нарушение процессов ауторегуляции не компенсирует возникшую гипоксию в головном мозге [236, 237, 238, 239, 240].

Таким образом, в возникновении судорог при алкогольной интоксикации наряду с функциональными изменениями значительную роль играют глубокие органические изменения, которые участвуют в срыве ауторегуляции мозгового кровообращения.

22. Анатомическое строение полости образования цереброспинальной жидкости, её давление и способы измерения (рахиметрия)

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) синонимы «ликвор» и «спинномозговая жидкость» вырабатывается сосудистыми сплетениями, отчасти эпендимой желудочков. Ликворные пути состоят из 2-х различных систем: желудочковой и субарахноидальных пространств головного и спинного мозга. Желудочковая система, в которой *plexus chorioideus* продуцирует ЦСЖ, выстлана кубическими и/или цилиндрическими эпителием. Желудочки обычно вмещают значительно меньшее количество ЦСЖ, чем субарахноидальные пространства. Существенное значение имеет следующее обстоятельство: в то время как стенки желудочков относительно крепки, субарахноидальные пространства окружены весьма податливыми стенками.

Как говорилось выше, внутричерепное давление зависит от многих факторов, а также может зависеть и от самого ЦСЖ: его физиологического, цитологического, биохимического, биологического, химического, физического состава.

Анатомические данные ликворной системы – это твердая, паутинная и мягкая оболочки, покрывающие со всех сторон ЦНС, делят полость позвоночного канала на три части: *savum epidurale*, *savum subdurale*, *savum subarachnoidale*. Стенками первой полости являются: с одной стороны, твердая мозговая оболочка, а с другой – костная ткань позвоночника, покрытая наружным листом твердой мозговой оболочки. Упомянутое пространство наполнено богатой жиром, соединительной тканью, лимфатическими и венозными сосудами и сплетениями. Начинаясь в верхнем шейном отделе позвоночника, *savum epidurale* спускается до уровня 2-го крестцового позвонка, где, истончаясь, плотно облегает концевую нить спинного мозга. Емкость этой полости различна на различных уровнях. Что же касается *savum subdurale*, то одни находят это пространство на всем протяжении позвоночного канала, другие описывают его только с нижнего грудного отдела позвоночника. Стенками этой полости служит внутренняя поверхность твердой мозговой оболочки и наружная поверхность паутинной

оболочки. *Cavum subarachnoidale* ограничивается внутренней поверхностью паутинной и наружной поверхностью мягкой мозговой оболочки. Это пространство – продолжение такого же черепного, границей которого является *foramen occipital magnum* с мембраной, впервые описанной Кейем и Ретциусом. Эта мембрана образует как бы карман, открывающийся только книзу и, таким образом, пропускающий жидкость из черепной полости, но затрудняющий ее обратное течение. Подпаутинное пространство, находящееся в поясничном отделе, разделяется на две части, причем границей их служит *conus terminalis* спинного мозга. Эта граница не является одинаковой для всех людей. Располагаясь чаще всего между нижним краем 1-го и верхним краем 2-го поясничного позвонка, она может смещаться вниз особенно у женщин до середины 2-го поясничного позвонка, а у детей иногда доходит и до 3-го поясничного позвонка. Вся эта полость наполнена ЦСЖ, и, спинной мозг, как бы купаясь в этой жидкости, висит в ней на корешках спинномозговых нервов, на связках (*Ligamentum denticulatum*, *septum posterius*), на многочисленных перемычках и пластинках соединительной ткани, делящих подпаутинное пространство на целый ряд неодинаковой величины, сообщающихся между собой, полостей. Нижняя часть подпаутинного пространства представляет собой довольно большую полость, почти лишенную описанных выше тяжей и перемычек. После отхода корешков *caudae equinae* к межпозвоночным отверстиям образуется так называемая *cisterna terminalis Donitz'a*, наполненная ЦСЖ и совершенно свободная от каких-либо нитей и перемычек. Емкость этой полости примерно равна 20 см³, а размеры ее – 5 см длины и 3 мм ширины.

При измерении давления ЦСЖ часто сталкиваемся с самыми разнообразными факторами, оказывающими влияние на получаемые при этом данные. Существенную роль в этом вопросе играет положение пациента при операции: сидячее или лежащее. Возраст положение головы, задержка дыхания, кашель, крик, чихание волнение больного, его движения, работа сердца – все это также сказывается на давлении. Экспериментальные давления, например, показывают, что боковые движения головой при пункции, дают повышение давления на 27,5-43,5 мм. вод.ст. Ввиду сказанного советуют, после соединения иглы с манометром, ожидать установления границы жидкости 3-5 минут, а затем уже отмечать полученные данные. Небезразличным для давления является и место производства самой (Юдин) пункции: средние цифры давления для различных уровней позвоночного столба, между 4 и 5 поясничными позвонками давление равно 215 мм. вод.ст., между 3 и 4 поясничными позвонками – 200 мм., между 2 и 3 позвонками 190 мм., между 1 и 2 – 145 мм., между 1 поясничным и 12 грудными 120 мм. вод.ст. На величину давления ЦСЖ по Паппенгейму и Айеру могут влиять: эластичность твердой мозговой оболочки, состояние венозного давления, интенсивность секреции и всасывание ЦСЖ, общий *turgor* тканей черепной полости и степень АД внутричерепных артерий. Что касается параллелизма между артериальным давлением и давлением ликвора, то этого большинство авторов не находят, но Атчабаров Б.А., Сыздыков

У.С., Абеуов Б.А. и Аширбеков Г.К. отмечают зависимость. Венозное давление отражает ликворное давление, находясь с ним в параллелизме.

Необходимо ли прибегать к измерению ликворного давления, если люмбальная пункция производится в сидячем положении. Этот вопрос безусловно должен быть решен в положительном смысле, т.к. измерение давления независимо от места пункции может дать чрезвычайно ценные данные для диагностики. Нормальные границы колебания давления ЦСЖ для сидячего положения при измерении ртутным манометром равняется от 10 до 20 мм., а при измерении водяным или воздушным манометром граница нормального давления ЦСЖ колеблется от 70 до 200 мм. вод.ст. При лежащем положении границы давления ЦСЖ могут колебаться от 10-50 мм., 120-150 мм. вод.ст. и от 3-10 мм. рт.ст. У детей давление в сидячем положении колеблется от 40-90 мм. вод.ст. (Квинке, Левинсон) причем, у детей 1 года по наблюдениям Фалкенгейма, Нонима давление может колебаться от 50 до 200 мм. вод.ст. У грудных детей среднее давление составляет 16-20 мм., а у более старших 24-35 мм. рт.ст. (Пфаудлер). Давление жидкости в большой цистерне независимо от положения пациента при измерении в нормальном состоянии равно нулю или дает незначительные колебания в обе стороны.

Одним из способов определения давления ЦСЖ является характер вытекающего ликвора из иглы. «При капельном методе» - считают число капель, вытекающих в продолжении одной минуты. Этот способ может повести к ошибочным заключениям; считая струю жидкости более характеризующую положение конца иглы, нежели давление, да и в практике нередко случаи, когда при малом давлении ликвор течет быстро.

Другими способами определения давления ЦСЖ служат предложенные для этой цели манометры. Последние делятся на водяные, ртутные и воздушные. Наиболее простыми являются водяные: трубка изогнутая на одном (меньшем) конце под прямым углом, длиной 35 см с внутренним диаметром от 1-2 мм. На короткий конец этой трубки надевается небольшая резиновая трубка, которая и служит соединением с отверстием пункционной иглы. После соединения ликвор поднимается кверху по стеклянной трубке и, когда уровень установится, берут линейку или сантиметровую ленту и измеряют высоту столба жидкости. Полученная цифра и будет обозначать давление в сантиметрах водяного столба (удельный вес ЦСЖ почти равен удельному весу воды). К полученным данным необходимо ввести известный корректив, прибавить 1½-2 см на сопротивление жидкости при течении ее, как по резиновой, так и по стеклянной трубочкам. Перед употреблением весь этот прибор должен быть простерилизован.

Несколько напоминает описанный прибор, стеклянный манометр Крёнига, изменены Штесселем. Он состоит из двух стеклянных трубочек с внутренним диаметром в 1 мм. Одна из трубок согнута под прямым углом, а другая имеет стеклянный отросток. Эти трубки соединены между собой короткой резиновой трубкой, такая же вторая трубка соединяется одним отверстием со стеклянной трубкой, а другим, снабженным металлическим наконечником с пункционной иглой. Третья резиновая трубка надевается на

стеклянный отросток. Все резиновые трубки снабжены зажимами. В необходимый момент этот прибор соединяется с иглой, зажимы В и С открываются и ликвор подымаясь, достигает в трубке № 2 известного уровня, который отмечается на шкале с метрическими делениями. Когда давление измерено, открывают зажим А и ликвор стекает в поставленную пробирку. В этом случае полученные числа также показывают величину давления по отношению к воде. Грин предлагает для измерения давления соединять резиновой, стерильной трубкой пункционную иглу со стеклянной трубкой высотой в 2 фута, высота поднятия ликвора измеряется линейкой.

Ртутные манометры Кренинга, Бангарта состоят из V образной стеклянной, наполненной до половины ртутью трубочки, один конец которой горизонтально вытянут и соединяется с пункционной иглой резиновой трубкой со стеклянной вставкой. Трубка укреплена на штативе. Между изогнутыми стеклянными коленами укреплена шкала с делениями по метрической системе в миллиметрах. Таким образом, определенное этим прибором давление измеряется в миллиметрах ртутного столба. Этот прибор удобен для измерения высоких цифр давления ликвора. Дыхательные и даже неосторожные движения пациента мало отражаются на колебании уровня ртути, но при низком давлении ликвора определить точную цифру давления часто затруднительно.

Все описанные манометры вполне возможно приготовить самому больших денежных затрат и получать вполне удовлетворительные результаты. Манометр Эскухена состоит из anerоидной коробки, соединение которой с иглой производится короткой резиновой трубкой через особый кран. Манометр Клода соединяется непосредственно с пункционной иглой резиновой трубкой со стеклянной трубкой, которые во время измерения давления должны лежать совершенно горизонтально. Есть указания на необходимость время от времени проверять полученные цифры давления ликвора по anerоидному манометру с показаниями ртутного манометра, так как с течением времени показания anerоидного манометра могут сделаться неточными.

Исследуя давление ЦСЖ мы можем получить очень важные данные для диагностики. Айола советует производить исследование давления три раза. Первый раз тотчас при появлении первых капель ЦСЖ из канюли иглы, второй раз после получения 5 см³. При нормальных условиях давление ликвора при вторичном исследовании дает понижение до 20 мм. вод.ст. Если же давление после взятия 10 см³ ЦСЖ падает только на 10-20 мм.вод.ст., это указывает на большое количество ликвора; наоборот, большое падение давления укажет на малое количество ликвора. Паппенгейм приводит другие цифры: 1 см³ выпущенного ликвора, понижает давление 1 см³ водяного столба.. айола, основываясь на упомянутых наблюдениях выводит, так называемый спинномозговой коэффициент:

$$= \frac{Q \times F}{I},$$

где Q = общее количество см³ взятого ликвора,
 F = конечное давление,
 I = начальное давление.

Этим коэффициентом иногда пользуются для определения опухолей мозга и серозного менингита, причем для первых он выражается числом меньше 5, а для вторых 7 и больше (Бальдуцкий). Следует добавить, что существуют указания на то, что понижение ниже 60% найденного давления, может вызвать тяжелые явления менингизма.

Следующим симптомом, заслуживающим внимания при определении интралюмбального давления, является симптом Куекештета. По Куекештету давление на яремные вены обычно при пункции сказывается быстрым повышением интралюмбального давления в норме до 100 мм. вод.ст. (Паппенгейм). Это положительный феномен, и отрицательный – отсутствие после прижатия яремных вен повышения давления в ликворной системе чаще всего наблюдается при опухолях спинного мозга, кариесе позвонков и разобщенным субарахноидальным пространством между головным и спинным мозгом.

Этот симптом сопровождается также отсутствием повышения давления или колебания его при кашле и глубоком дыхании больного, а также быстрым падением давления во время люмбальной пункции. Фолей и Аёер указывают, правда, осторожно на возможность путем феномена Куекештета определять тромбоз боковых синусов мозга. Прижатие яремных вен на той стороне, где имеется тромбоз синуса или совершенно не вызывает повышения давления или очень, незначительно его повышает. Сдавление той же вены на противоположной стороне сразу дает обычно быстрое повышение давления.

Следует упомянуть работы Ребаттю и Дкоссеранда, объясняющие механизм известного глазо-сердечного рефлекса Ашнера изменением спинномозгового давления, наступающего при давлении на глаза исследуемого.

Для практической оценки данных. Полученных при измерении интралюмбального давления в сидячем положении рекомендуется придерживаться следующих цифр:

- от 150 до 200 мм. вод.ст. – нормальное давление;
- от 200 до 250 мм. вод.ст. – незначительное повышение;
- от 250 до 300 мм. вод.ст. – значительное повышение;
- от 300 до 350 мм. вод.ст. – высокое давление;
- от 350 до 400 мм. вод.ст. – очень высокое давление.

Заключение

Развитие промышленности характеризуется постоянно расширяющимся применением неорганических соединений и увеличением их производства. Соответственно возрастает их отрицательное влияние на окружающую среду, здоровье проживающего вблизи населения, не говоря уже о действии этих веществ на рабочих. Очень часто такими вредными веществами являются тяжелые металлы и их соединения.

При этом, основной мишенью для этих ксенобиотиков является нервная система. Однако, наряду с непосредственным токсическим действием, тяжелых металлов на нервную систему, возможно, их опосредованное влияние на деятельность других органов и систем организма, которые обеспечивают его нормальное функционирование. Большинство тяжелых металлов обладает политропным действием. В этом отношении весьма показателен свинец, который является одним из основных загрязнителей окружающей среды.

Изучению воздействия свинца на живой организм посвящено большое количество публикаций как экспериментального, так и клинического характера. В доступной нам литературе, хорошо представлено воздействие свинца на гематологические показатели, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую и нервную систему. Вместе с тем, продолжающиеся публикации показывают, что не все особенности токсического действия этого вещества на организм изучены достаточно глубоко. Многие клинические симптомы, выявленные у больных сатурнизмом, до настоящего времени не получили своего патогенетического объяснения и остаются спорными.

Другой весьма актуальной социальной и медицинской проблемой является влияние на организм человека алкоголя. Действие алкоголя на организм, как и свинца, связано с преимущественным токсическим влиянием его на нервную систему.

В ряде публикаций отмечается прямая связь между этими двумя веществами. В частности, Newton D. et al. (1992) отмечают большое накопление свинца в сыворотке крови у лиц, употребляющих повышенное количество алкоголя.

Влияние этилового спирта на токсичность свинца представляет большой научный и практический интерес, поскольку развитие энцефалопатии у лиц, потребляющих алкоголь, предполагает возможность взаимодействия этих веществ при их совместном поступлении в организм. Кроме того, среди рабочих, в основном мужчин, подвергающихся воздействию свинца в промышленных условиях, лица, пристрастные к алкоголю, могут быть более подвержены токсическому действию свинца, чем непьющие. Часто у таких больных отмечаются повышение ВЧД, большинство из них жалуются на головные боли, головокружение, общую слабость и недомогание. Из объективных симптомов наблюдаются симптом Брудзинского (нижний), слабость конвергенции, недомогание глазных яблок

кнаружи, мелкоаппаратный горизонтальный нистагм, ступенчатость границ дисков зрительных нервов, расширение вен на глазном дне.

При пневмоэнцефалографических и компьютерно-томографических исследованиях у больных с хроническим алкоголизмом обнаруживалась перивентрикулярная атрофия и атрофия головного мозга, сочетающаяся с расширением полости в желудочковой системе и субарахноидальных пространствах.

Возникновение данного состояния может быть связано с атрофическими процессами, возникающими вследствие нарушения обменных процессов в тканях головного мозга. В свою очередь, нарушение обменных процессов может быть следствием нарушения гемодинамики, а также повышения ВЧД, когда происходит уменьшение перфузии головного мозга и затруднение венозного оттока. Немаловажное значение на фоне интоксикации имеет действие лекарственных средств, которые ослабляют или усугубляют патологический процесс. Несмотря на теоретические предположения, которые основаны на морфо-гистологических исследованиях животных и людей, умерших от алкогольной и свинцовой интоксикации, работ, непосредственно доказывающих изменение состояния гемо- и ликвородинамики при этих состояниях, в доступной литературе практически не встречается.

Для выяснения указанных вопросов проведены экспериментальные исследования на беспородных собаках. Животные подвергались отдельному и комбинированному отравлению свинцом и алкоголем.

Полученные результаты свидетельствуют, что свинцовое отравление в течение 10 дней способствует увеличению практически всех гемодинамических показателей, тогда как скорость продукции ЦСЖ при этом несколько снизилась. Инфузия фармпрепаратов на фоне 10-дневной интоксикации вызывала со стороны гемо- и ликвородинамики практически такие же изменения, как в контрольных исследованиях. Однако, они происходили на фоне несколько повышенного сосудистого тонуса и сниженной скорости продукции ЦСЖ.

Более длительное отравление свинцом, в течение 40 дней, вызывало снижение практически всех показателей гемо- и ликвородинамики по сравнению с показателями при 10-дневном отравлении. По сравнению с данными контрольных животных, можно заметить, что у собак с 40-дневной свинцовой интоксикацией давление в синусах твердой мозговой оболочки остается несколько повышенным. Реакция АД на инфузию норадреналина у этих животных была более низкая, чем у животных в контрольной группе и с 10-дневным свинцовым отравлением. В свою очередь, введение нитроглицерина и пропранолола вызывало у подопытных животных более значительное снижение АД. Несмотря на практически одинаковое уменьшение АД, давление в синусах твердой мозговой оболочки в зависимости от вводимых фармацевтических препаратов заметно отличалось между собой. Также разнонаправленным было изменение скорости продукции ЦСЖ. Видимо, это обусловлено различным действием

фармацевтических препаратов на иннервацию сосудистых сплетений головного мозга. По данным Owman Ch. et Lindwall (1983), сосудистые сплетения желудочков мозга снабжены адренэргическими, холинэргическими и пептиэргическими нервными волокнами.

Слабая реакция на введение норадреналина и более значительная на инфузию нитроглицерина и пропранолола свидетельствует о снижении реактивности симпатической и повышении тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы.

Сложную медико-социальную проблему на современном этапе представляет алкоголизм. Этиловый спирт всасывается через желудок и выделяется через почки и легкие. 90-99% его окисляется и трансформируется в ацетиальдегид с помощью фермента алкоголь-дегидрогеназы, который находится в печени. Далее алкоголь полностью разлагается до CO_2 и H_2O . Если количество поглощенного алкоголя превышает определенное количество, то процесс разложения перестает быть достаточным, а алкоголь аккумулируется в крови и в тканях организма, вызывая явления отравления, особенно очевидные на уровне нервных тканей. В более дифференцированных и многообразных системах (метаболизм нервной ткани, метаболизм нейрогуморальных медиаторов) цепь нарушений наиболее сложна. Ведущей причиной алкоголизма с его богатством клинических проявлений является сам алкоголь, но возникновение в одних случаях психопатических расстройств, а в других – медленного деструктивно-органического процесса, по всей вероятности, зависит от второстепенных причин, изучение которых является одной из важнейших задач современной клиники.

Введение алкоголя животным в течение 10 дней способствовало заметному увеличению практически всех показателей гемо- и ликвородинамики.

При инфузии норадреналина в дозе 0,1 мкг/кг/мин отмечалось более высокое повышение АД и ДСС, чем в контрольной группе, и у животных с 10-дневной свинцовой интоксикацией. В этой серии эксперимента также наблюдалось некоторое увеличение скорости продукции ЦСЖ.

Таким образом, в начальных стадиях алкогольной интоксикации создаются условия для повышения ВЧД за счет увеличения кровенаполнения и увеличения скорости продукции ЦСЖ. Инфузия норадреналином свидетельствует, что в начальных стадиях алкогольной интоксикации превалирует влияние со стороны симпатической нервной системы с увеличением чувствительности ее синапсов к различным медиаторам.

Исследование животных через 40 дней после начала приема алкоголя свидетельствует о некотором снижении АД. Однако, оно оставалось выше, чем у контрольных животных. Объяснение этого, возможно, связано с избирательным действием алкоголя на специализированные биохимические процессы в центральной нервной системе. В последнее время обращается внимание на действие алкоголя в сфере тропного нейромедиатора

ацетилхолина. Этанол подавляет образование и высвобождение его в синапсах холинэргических волокон.

Для повышения АД до значительных величин требовались меньшие дозы норадреналина, тогда как инфузия нитроглицерина способствовала увеличению продукции цереброспинальной жидкости, затруднению оттока крови из полости черепа, впоследствии приведшему к значительному повышению ВЧД.

Следовательно, при алкогольной интоксикации в организме происходят дестабилизация интракраниальных объемных соотношений, которые и приводят к повышению ВЧД. Введение фармакологических препаратов усугубляет этот процесс, за счет увеличения кровенаполнения и увеличения скорости продукции ЦСЖ.

Все чаще в литературе обсуждаются вопросы, связанные с влиянием потребления алкоголя на уровень свинца в организме. Так Roggi C et al. (1995) сообщает, что среди обследованных, которые потребляли две порции алкоголя в день, наблюдалось повышение уровня свинца в крови примерно на 1 мкг/дл. Скальный А.В. и соавт. (1990) нашли увеличение концентрации свинца, сурьмы, хрома, кадмия, титана, никеля и стронция в волосах больных хроническим алкоголизмом. По мнению авторов свинец, сурьма, а также никель и кадмий в той или иной мере отрицательно влияют на метаболизм сульфгидрильных групп в организме, в частности, ускоряют их переход в дисульфидные группы, а это может привести к изменению процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий.

Комбинированное 10-дневное воздействие алкоголя и свинца свидетельствует о более значительном эффекте воздействия этих веществ на артериальное и венозное давление в синусах головного мозга. В свою очередь, скорость продукции ЦСЖ занимает промежуточное положение между этим показателем у животных с 10-дневным свинцовым отравлением и 10-дневной интоксикацией алкоголем.

40-дневное комбинированное отравление алкоголем и свинцом, показывает преимущественное токсическое действие свинца. Так, у этих животных и у подопытных животных с 40-дневным свинцовым отравлением наблюдается понижение артериального и венозного давления и скорости продукции ЦСЖ. Воздействия фармакологических препаратов характеризовались такими же изменениями со стороны гемодинамики, как и у животных с 40-дневной свинцовой интоксикацией, в то время, как реакция скорости продукции ЦСЖ при комбинированном отравлении заметно снижалась. Возможно, это также связано с действием этанола, вызывающим недостаточность ацетилхолина на уровне холинэргических волокон хориоидальных сплетений желудочков мозга.

Таким образом, токсическое действие свинца и алкоголя при раздельном и комбинированном отравлении проявляется своими характерными особенностями воздействия на гемо- и ликвородинамику. Действие свинца проявлялось характерным двухфазным изменением со стороны гемодинамических показателей - повышение у животных с

относительно малым сроком отравления, и понижение у животных с наиболее длительным сроком.

При алкогольной интоксикации, несмотря на длительность отравления, практически не наблюдается второй фазы, т.е. не происходило снижения гемо- и ликвородинамических показателей ниже контрольных значений.

Эксперименты, проведенные на животных с вживленными электродами в головной мозг, в определенной степени подтверждают вышеуказанные положения. Так, у животных с алкогольной интоксикацией наблюдается повышение АД в ответ на увеличение ВЧД, тогда как у животных с комбинированным отравлением алкоголем и свинцом в ответ на повышение ликворного давления происходит парадоксальное падение АД. Полученные в этой серии результаты эксперимента свидетельствуют, что алкоголь в умеренных дозах и самостоятельно редко является причиной судорожных синдромов, так как, по-видимому, не происходит значительных обменных нарушений и сохраняются механизмы регуляции мозгового кровообращения. В свою очередь, длительная комбинированная интоксикация алкоголем и свинцом вызывает нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, которое не обеспечивает достаточную перфузию головного мозга особенно при изменениях ВЧД.

Следовательно, эпилептиформные судороги при хронической алкогольной интоксикации в большинстве своем обусловлены дополнительными состояниями (интоксикация, черепно-мозговые травмы или резидуальные аномалия ЦНС), вызывающими изменение объемных соотношений в интракраниальной системе и нарушение процессов ауторегуляции мозгового кровообращения, возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Предполагают, что алкоголь тормозит синаптическую передачу импульсов с одного нейрона на другой в ЦНС на фоне развивающегося изменения метаболизма мозговой ткани и снижения утилизации кислорода. Поэтому уменьшение процессов возбуждения наступает только под влиянием высоких концентраций алкоголя в крови.

Таким образом, можно заключить, что судорожные состояния на фоне алкогольной интоксикации могут развиваться при возникновении глубоких функциональных и метаболических изменений в ЦНС. Более быстрое развитие судорожного синдрома при алкогольной интоксикации может обуславливаться дополнительным токсическим действием тяжелых металлов, травматическим повреждением головного мозга и резидуальными аномалиями в ЦНС.

Изменения скорости продукции ЦСЖ под действием фармпрепаратов у животных, которые ранее были подвержены отравлениям, по-видимому, связано с изменением симпатического тонуса в хориоидальных сплетениях (Owman Ch. et al. 1983; Lindwall M. et al. 1983). Об этом косвенно можно судить по АД, которое снижалось при хроническом действии свинца, а также во время хронического действия комбинации свинца с алкоголем.

Отсюда делаем выводы на проделанную работу:

1 Умеренное раздражение симпатической нервной системы способствует снижению продукции цереброспинальной жидкости. Сверхпороговое раздражение симпатической нервной системы с повышением артериального давления до верхних пределов ауторегуляции мозгового кровотока и увеличение венозного тонуса в сосудах головного мозга приводит, наоборот, к ускорению продукции цереброспинальной жидкости.

2 При свинцовой интоксикации происходят определенные гемо- и ликвородинамические сдвиги в сторону увеличения показателей артериального и венозного давлений при легком отравлении и в сторону снижения – при тяжелой интоксикации. С увеличением сроков отравления уменьшается эффект действия фармакологических препаратов на показатели гемодинамики и скорость продукции цереброспинальной жидкости.

3 Под действием алкоголя происходит повышение тонуса сосудистой системы, которое проявляется в увеличении артериального и синусного давления, увеличивается чувствительность некоторых систем к воздействию фармакологических препаратов. С увеличением сроков отравления алкоголем сосудистый тонус несколько снижается, однако чувствительность к фармакологическим препаратам остается без изменений.

4 Скорость продукции цереброспинальной жидкости под действием алкоголя в начальных стадиях увеличивается, с увеличением сроков отравления несколько снижается, но остается несколько выше, чем в норме.

5 При комбинированном воздействии алкоголя и свинца гемо- и ликвородинамические изменения имеют отличия от изменений при изолированном действии этих веществ. Кратковременное воздействие (10 дней) алкоголя и свинца потенцирует их возбуждающий эффект и усиливает действие фармпрепаратов. При длительном воздействии (40 дней), больше проявляются токсические свойства свинца, а воздействие алкоголя характеризуется увеличением неадекватной реакции различных систем на воздействие фармакологических препаратов.

6 При алкогольной интоксикации устойчивость к возникновению судорожного синдрома, связанного с изменением перфузионного давления, сохраняется более длительно по сравнению с комбинированным отравлением свинцом и алкоголем, когда артериальное давление не компенсирует создавшую угрозу гипоксии мозга, связанной с повышением внутричерепного давления.

Далее:

7 С повышением ВЧД не наблюдается значительной разницы между давлением в большой цистерне мозга и парасагиттальной области субарахноидальной полости, что дает возможность считать давление в большой цистерне мозга и во всей субарахноидальной области идентичными;

8 Отток ликвора из субарахноидальной полости в кровеносную систему является непосредственным эффектом ВЧД, однако не находится в строгой линейной зависимости от его уровня, а имеет двухфазный характер кривой: первый отрезок – ВЧД до 600-700 мм вод.ст. (5,88-6,86 кПа) –

результат влияния повышения давления в синусах твердой мозговой оболочки, второй – выше 700 мм вод.ст. (6,86 кПа) – результат некоторого снижения повышенного в синусах и увеличения ликворовыводящих путей.

9 В ответ на дозированное повышение ВЧД происходит расширение путей оттока с возникновением гистерезисных явлений при обратном снижении повышенного давления. При высоких уровнях ликворного давления эффект расширения главных дренажных каналов усиливается подключением альтернативных путей оттока, в которых участвуют лимфатическая система головы и шеи.

10 В физиологических условиях на величину показателя сопротивления резорбции ЦСЖ влияют в основном два компонента: первый – постоянно действующее базовое сопротивление, обусловленное строением путей оттока, и второй – величина венозного давления в синусах мозга. Последнее делает зависимость скорости резорбции ликвора от фильтрующего давления более линейной, чем от уровня абсолютного ВЧД.

11 Скорость продукции и резорбции ЦСЖ и коэффициент жесткости краниоспинальной системы имеют зависимость от размеров краниоспинальной системы, в связи с чем возникает необходимость коррекции полученных ликвородинамических данных на индивидуальный интрадуральный объем.

12 В зависимости от состояния организма снижение скорости резорбции ликвора может быть обусловлено повышением венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки (периодическое дыхание, инфузия норадреналина, антиортостаз -90° , наркоз закисью азота и фторотаном) или образование дополнительного затруднения на путях оттока ликвора, являющегося в одних случаях следствием разной степени закупорки их просвета (введение в субарахноидальную полость альбумина, эритроцитов и макроагрегата альбумина), а в других – отеком структуры ликворовыводящих путей (свинцовая интоксикация). Дополнительную причину роль в повышении ВЧД играет увеличение продукции ЦСЖ (антиортостаз -90° , наркоз фторотаном).

Полученные в работе данные позволяют выделить основные закономерности оттока ликвора и факторы обуславливающие сопротивление на путях резорбции ЦСЖ. Это в свою очередь, способствует лучшему пониманию глубины и сущности патофизиологических процессов при многих заболеваниях, в основе которых лежат нарушения гемо- и ликвородинамики, что в конечном счете, помогает в разработке новых рациональных методов лечения.

Результаты полученные при наркозе закисью азота и фторотаном, позволяют рекомендовать особую осторожность их использования у больных с декомпенсированным состоянием интракраниальной системы, так как эти анестетики, снижая отток ликвора, вызывают дополнительное повышение ВЧД.

Материалы, полученные после введения в состав ликвора веществ с различными диспергированными частицами, позволяют рекомендовать во

время введения в субарахноидальную полость лекарственных и диагностических средств учитывать их молекулярно-структурную организацию, а при заболеваниях, связанных с образованием или выходом в ликвор крови или высокомолекулярных белков, проведение своевременной его санации, а также учитывая обнаруженное явление «проталкивания», решение вопроса о необходимости применения кратковременного повышения ВЧД и создания условий для прохождения застрявших на путях оттока частиц.

Результаты изучения состояния ликвородинамики при свинцовой интоксикации дают представления о механизмах возникновения энцефалопатии не только при сатурнизме, но и при других интоксикациях, и указывают на причины изменения ВЧД и резорбции ликвора, что позволяет рекомендовать при этих состояниях на фоне специфической терапии использование дегидратационных и рассасывающих препаратов.

Отсюда необходимо:

1 Повысить информированность населения о возможности возникновения серьезных осложнений со стороны центральной нервной системы при комбинированном воздействии на организм свинца и алкоголя. Особенно это важно для работников, по роду своей профессиональной деятельности вынужденных контактировать со свинцом.

2 Проводить постоянную разъяснительную и просветительскую работу среди населения, направленную на снижение потребления алкоголя.

3 Обратить внимание работников практического здравоохранения, что связанное с переходом к рыночным отношениям и периодом падения у значительной части населения, материального благосостояния, резко увеличивается стресс и нервное напряжение, что дополнительно создают условия для более выраженного отрицательного воздействия алкоголя на организм 158иде энцефалопатий, психозов, различных судорог и т.д.

4 Следует отказаться от бытующего среди части населения мнения о благоприятном влиянии алкоголя при свинцовой интоксикации.

5 У больных, злоупотребляющих алкоголем, возможно возникновение осложнений со стороны центральной нервной системы при использовании фармпрепаратов, особенно если заболеванию предшествовал контакт со свинцом.

6 Выявленные особенности гемо- и ликвородинамических изменений у животных на фоне алкогольной и свинцовой интоксикации позволяют рекомендовать индивидуальный подбор дозы используемых фармпрепаратов, для предотвращения повышения внутричерепного давления.

Литература.

- 1 Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 78. ВОЗ. Сб. жур. 1991. - № 8. 7. 4.
- 2 Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца. Обзор литер. // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1991, № 6.- С.25-27.
- 3 Грановский Э.И. Биологический мониторинг тяжелых металлов как критерий оценки качества окружающей среды. - Алматы, 1992. - С.7-15.
- 4 Veerula G.R., Noah P.K. Clinical manifestations of childhood lead poisoning // J. Trop. Med. And Hyg. - 1990.-93.- № 3. - P.170-177.
- 5 Атчабаров Б.А. Очерки физиологии и патофизиологии ликвородинамики и внутричерепного давления // Алматы-Караганда. - 1996. - С.270.
- 6 Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С. Новый метод измерения ликворного давления // Алма-Ата, "Казахстан" - 1974.- С.127.
- 7 Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С. Проницаемость путей оттока ликвора для частиц различных размеров в зависимости от уровня ликворного давления // Вопросы экспер. и клинич. неврологии. – Алма-Ата. – 1980. – С. 50-63.
- 8 Portnoy H.D., Groissant P.D. Pre-and postoperative cerebrospinal fluid absorption studies in patients with myelomeningocele shunted for hydrocephalus // Childs brain. – 1978. – 4. – P.47-64.
- 9 Турапин С.А., Махамбетов Т.А. Датчик для регистрации давления и его применение в физиологическом эксперименте // Вопросы экспериментальной и клинической неврологии. Тр. НИИ Краевой патологии. Алма-Ата, 1980.- С.174-181.
- 10 Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С., Абеуов Б.А. Объемная скорость резорбции ликвора и фильтрующее давление // Сосудистые заболевания головного мозга. – Алма-Ата. – 1985. – С.145-161.
- 11 Атчабаров Б.А., Сыдыков У.С., Абеуов Б.А. Резорбция ликвора при дыхании Биота в условиях повышенного внутричерепного давления // Сосудистые заболевания головного мозга. – Алма-Ата. – 1985. – С.161-178.
- 12 Атчабаров Б.А., Абеуов Б.А., Сыдыков У.С. Зависимость ликвородинамических показателей от массы тела и размеров краниоспинальной системы // Известия АН КазССР, 1986. - № 4. – С.71-74.
- 13 Panayotova M. The motor vehicles - A significant cause for air pollution in big towns of Bulgaria //J. Environ. Sci. And Health. A. - 1996.- 31, № 1 - P.157-165.
- 14 Vorshneya Arun K. Leaching of lead from lead crystal glasses // Glass. - 1992. - 69, № 12.- P.511-512.
- 15 Vilagines R., Leroy P., Rigal S. Les matériaux en contact avec l'eau destinée à la consommation humaine: Conséquences de l'abaissement de la norme relative au plomb de 50 à 10 µg/l //Med. Et nutr. - 1996.- 32, № 2.- P.78-85.

16 Жилиев Е.Г., Нецветаев А.Г., Козловский Ю.И., Полушкин С.В., Шибанов Е.А. К оценке кумулятивного действия промышленных ядов на организм человека // Науч.-практ. Конференция "Спасение, защита, безопасность - новое в науке, технике, технологии". М., 1995: Тез. докл. - 1995. - С.100.

17 Markert Bernd, Weckert Vera. Higher lead concentrations in the environment of former West Germany after the fall of the "Berlin Wall" // *Sci. Total Environ.* - 1994.- 158, № 1-3.- P.92-96.

18 Аширбеков Г.К. Возможный пример экспериментального изучения комплексного отравления организма различными химическими веществами // Материалы Международного Конгресса «Здоровье для всех: профилактика, лечение, реабилитация». – Алматы, 26-28 апреля 2012. – С.169-170.

19 Sugawara E., Nakamura K., Miyake T., Fukumura A., Seki Y. Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead // *Brit. J. Ind. Med.* - 1991. - 48, № 4. - P.239-242.

20 Andrzejak R., Antonowicz J., Knapik D., Skoczynska A., Lepetow T., Smolik R. Lipid disorders in workers exposed for a long time to heavy metals: *Sci. Meet. Eur. Assoc. Poisons Cent. And Clin. Toxicol. "Occup. And Environ. Toxicol."*, Krakow, 18-20 May, 1995 // *Prz. Lek.* - 1995. - 52. - № 5. - P.194.

21 Schwartz J. Low-level lead exposure and children, I.Q: A metaanalysis and search for a threshold // *Energ. Sante. Serv. Etud. Med.* - 1995. - 6. - № 1. - P.45.

22 Orlando P., Perdelli F., Cristina M.L., Oberto C., Viglione D., Palmieri S., Vari A., Bello F. Di Blood lead levels in shopkeepers and car traffic pollution in Liguria Italy // *Eur. J. Epidemiol.* - 1994. - 10. - № 4. - P.381-385.

23 Veerula G.R., Noah P.K. Clinical manifestations of childhood lead poisoning // *J. Trop. Med. And Hyg.* - 1990. - 93. - № 3. - P.170-177.

24 Selvin-Testa Asia, Lopez-Costa J.J., De Avinon A.C. Nessi, Saavedra J. Pecci Astroglial alterations in rat hippocampus during chronic lead exposure // *GLIA* - 1991. - 4, № 4.- P.384-392.

25 Bressler Joseph P., Goldstein Gary W. Mechanisms of lead neurotoxicity // *Biochem. Pharmacol.* - 1991. - 41.- № 4.- P.479-484.

26 Ariza M.A., Williams M.V. The mutagenic effects of non-lethal concentrations of lead and mercury: *Abstr. Environ. Mutagen Soc.: 26th Annu. Meet., St. Louis, Mo., march 12-16, 1995* // *Environ. And Mol. Mutagenes.* - 1995. - 25, Suppl. - № 25.- P.3.

27 Genovese O.M., Sanz Olga, Conti Honorina, Battle Algira, Sica R.E.P. Potenciales evocados somatosensitivos en una poblacion cronicamente intoxicada con plomo // *Arg. Neuro-psiquiat.* - 1990. - 48, № 1.- P.78-81.

28 Kubota Kazufumi, Ito Shigeo, Ohta Toshio, Nakazato Yoshikazu, Ohga Akira. The inhibitory action of lead on mechanical responses of the proventricular smooth muscle in the chick // *Jap. J. Vet. Res.* - 1994. - 42. - № 3-4.- P.109-117.

29 Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratnam J. Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters // *Occup. Med.* - 1996. - 46.- № 1.- P.59-64.

30 Tian X., Bourjeily N., Bielarczyk H., Suszkiw J.B. Reduced densities of sodium-dependent hemicholinium-3 binding sites in hippocampus of developmental rats following perinatal low-level lead exposure // *Dev. Brain Res.* - 1995. - 86. - № 1-2. - P.268-274.

31 Pococks S.J., Smith M., Baghurst P. Plomb dans l'environnement et développement intellectuel de l'enfant: Revue critique de l'épidémiologie // *Energ. Sante. Serv. Etud. Med.* - 1995. - 6. - № 2. - P.212.

32 Matte Thomas D., Figueroa J. Peter, Ostrowski Stephanie, Burr Gregory, Jackson-Hunt Linnette, Keenlyside Richard A., Baker Edward L. Lead poisoning among household members exposed to lead-acid battery repair shops in Kingston, Jamaica // *Int. J. Epidemiol.* - 1990. - 18. - № 4. - P.874-881.

33 Tell Inge, Someevaille Lillian et all. Chelated lead and bone lead // *Scand. J. Work, Environ. And Health.* - 1992. - 18. - № 2. - P.113-119.

34 Vyskocil A., Cizkova M., Tejnozova I. Effect of prenatal and postnatal exposure to lead on kidney function in male and female rats // *J. Appl. Toxicol.* - 1995. - 15. - № 4. - P.327-328.

35 Fowler Bruce A., Duval George. Effects of lead on the kidney: roles of high-affinity lead-binding proteins // *Environ. Health Perspect.* - 1991. - 91. - P.77-80.

36 Zwennis Willem C.M., Franssen Agnes Ch., Wijmans Mazja J. Use of zine protoporphyrin in screening individuals for exposure to lead // *Clin. Chem.* - 1990. - 36. - № 8. - Pt 1. - P.1456-1459.

37 Чибисова А.Н., Шандурина А.Н. Нейрофизиологические корреляты реабилитации центральных двигательных нарушений, методом ликвортрансфузии // *Физиология человека.* 1993. - т.19. - № 4. - С.39-45.

38 Hallen Ira Palminger, Jorhem Lars, Oskarson Agneta. Placental and lactational transfer of lead in rats: A study on the lactational process and effects on offspring // *Arch. Toxicol.* - 1995. - 69. - № 9. - P.596-602.

39 Sahay H.B., Mehrotra R., Sachdeva U., Bonerii A.K. Intracranial pressura-volume response in dog subjected to repeated infusion tests: An experimental study // *Neurol. Res.* - 1990. - 12. - № 3. - P.176-180.

40 Ou Li-Tse, Jing Wei, Thomas John E. // Degradation and metabolism of tetraethyllead in soils // *J. Ind. Microbiol.* - 1995. - 14. - № 3-4. - P.312-318.

41 Millstone Erik, Russell John. Lead toxicity and public health policy // *J. Roy. Soc. Health.* - 1995. - 115. - № 6. - P.347-350.

42 Thomas J., Anglov B., Christensen Jytte M. Comparative study of certified reference materials and quality control materials of the quality assurance of blood-lead determination: 27. Colloq. Spectrosc. Ind., Bergen, June 9-14, 1991 // *Analyst.* - 1992. - 117. - № 3. - P.271.

43 Sehauel A.L.R., Viola A.R., Arango C.R., Hirata L.T.E. Exposicao ocupacional e contaminacao ambiental por chumbo: 26 Cong. Bras. Patol. Clin // *Rev. Bras. Patol. Clin.* - 1992. - 28. - № 3. - P.107.

44 Неменко Б.А., Уважанова А.С., Бердалина Р.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на физическое развитие девочек-дошкольниц // *Современ. проблемы экологии человека в РК.* - Алматы. - 1995. - С.45-48.

- 45 Pelech L., Malina L., Cikrt M., Janousek S. Screening of gasolin lead load in school children: Abstr. 5th Eur. Meet. Environ. Hyg., Pregue, June 27-28.-1995 // Zentralbl. Hyg. Und Umweltmed. - 1995. - 198. - № 1.- P.31.
- 46 Ikebe Katsuhiko. Daily intake of metals by females in Osako, Japan // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. - 1992. - 49. - № 4. - P.509-513.
- 47 Ichiba Masayoshi, Oishi Hirotaka, Wang Yanping, Iyadomi Minako, Tomokuni Katsumaro. Postlabeling analysis of DNA adducts in white blood cells from lead smelter workers // Ind. Health. - 1994. - 32.- № 4.- P.253-256.
- 48 Rasheva V., Vassilev A., Drjanovska O. Cytogenetic action of lead nitrate at a dose of 50 Mg/kg on laboratory mice // Дожк. Болг. АН. - 1990. - 43. - № 11. - С.91-94.
- 49 Rabinowitz Michael B., Wang Jung-Der, Soong Wei-Tseum. Dentine lead and child intelligence in Taiwan. // Arch. Environ. Health.- 1991.- 46.- № 6.- p.351-360.
- 50 Kalavska Dagmar. Blood lead level as a criterion of global pollution // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. - 1992. - 48. - № 4. - P.487-493.
- 51 Abeuov B.A., Sidikov U.S., Aschirbecov G.K., Togandicov T.J., Kaischibaeva G.S., Puref T.R. Наемо- and liquorodynamics in the pathogenesis of the brain prolabination // Actual Problems of Clinical and Experimental Neurology. International Symposium, Almaty, 2000. - November 3-4. - P. 342.
- 52 Аширбеков Г.К. К физиологии и патологии ликвородинамики // Программа «WINTER SCHOOL» посвященной памяти академика Бахии Атчабарова. Алматы. – 22-25 акпан 2011 год.
- 53 Аширбеков Г.К. Состояние гематоэнцефалического барьера при свинцовой энцефалопатии // Актуальные вопросы гигиены, профзаболеваний и инфекционной патологии. Тр. НИИ ГТ и ПЗ. Алматы, 1998. - С. 11-14.
- 54 Araujo Ana Angelica Lustosa Bittencourt de, Carvalho Martins Jose Murilo de, Silva Pitombeira Maria da. Alteracoes hematologicas como indicio da intoxicacio plumbea // Rev. Med. Univ. Fed. Ceara. - 1992. - 32. - № 1-2. - P.24-29.
- 55 Cocco Pierluigi, Salis Stefano, Anni Maristella, Cocco Maria E., Flora Constantino, Ibba Antonio. Effects of short-term occupational exposure to lead on erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and serym cholesterol // J. Appl. Toxicol. - 1995. - 15. - № 5. - P.375-378.
- 56 Tang Ning, Nakatsuka Haruo, Watanabe Takao, Liu Shi-Jie, Qu Qing-Shan, Liu Yu-Tang, Cai Shi-Xiong, Jin Chui, Ikeda Masayuki. Blood lead levels of Beijing (China) eitizens // Sci. Total Environ. - 1990. - 90. - P.31-39.
- 57 Hermes Lima Marcelo, Valle Valderez G.R., Vercesi Anibal E., Bechara Etelvino J.H. Damage to rat liver mitochondria promoted by abselon-aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species: Connections with acute intermitted porphyria and lead-poisoning // Biochim. et biophys. Acta. Bioenerg. - 1991. - 1056. - № 1. - P.57-63.
- 58 Rabinowitz Michael B. Toxicokinetics of bone lead // Environ. Health Perspect. - 1991. - 91. - P.33-37.

59 Kaufman J.D., Burt J., Silverstein B. Peut-on eradiquer l'intoxication professionnelle par le plomb? // Serv. Etad. Med. - 1995. - 6.- № 2. - P.262-263.

60 Gvas Dimas Tadeu. Sintese da hemoglobina em camundongos erouicamente intoxicados pelo chumbo. //Medicina (Brag.). - 1994.- 27, № 1-2.- P.255.

61 Franck U., Herbarth O., Stark H.-J., Treide A., Schmidt S. Biomonitoring der Bleibelastung auhand der Milchzahne von Kindern im Leipziger Ballungsgebiet: 3 Kongr. Ges. Hyg. Und Umweltmed. (GHU), Dresden, 30-31 marz, 1995 // Zentralbl. Hyg. Und Umweltmed. - 1995. - 197. - № 4. - P.322-330.

62 Hajem Said, Moreau Thierry, Hannaert Patrick, Lellouch Joseph, Huel Guy, Hellier Georgette et al. Influence of environmental lead on membrana ion transport in a French urban male population // Environ. Res. - 1990. - 53, № 2.- P.105-118.

63 Garnier R., Chataigner D., Efthymion M.L. Saturnisma de l'enfant // Concours Med. - 1991. - 113, № 29. - P.2516-2529.

64 Knowles Scott O., Donaldson W.E. Dictary modification of lead toxicity: effects on fatty acid and eicosanoid metabolism in chicks // Comp. Biochem. And Physiol. C. - 1990. - 95, № 1. - P.99-104.

65 Exner B., Nowack R., Gretz N., Ritz E. Hyhertension in rats with long-ferm lead exposure // 26th Congr. Eur. Dialysis and Transplant Assoc. - Eur. Renal assoc. Goteborg, June 11-15, 1990: Abstr. - Lund. S. A. - P.85.

66 Duc M. Le saturnisme hydrique diagnostic clinique et biologique // Eurobiologiste. - 1995. - 29, № 219. - P.19-22.

67 Brown R.S., Millette J.R., Mount M.D. Application of scanning electron microscopy for pollution particle source determination in residential dust and soil // Scanning. - 1995. - 17, № 5. - C.302-305.

68 Dabrowska Bouta Beata, Struryńska Lidia, Rafatowska Urszula. Effect of acute and chronic lead exposure on the level of sulfhydryl groups in rat brain: 2nd Int. Cougr. Pol. Neurosci. Soc., Cracow, 13-16 Sept. 1995, Pt 2 // Acta neurobiol. Exp. - 1996. - 56, № 1. - P.233-236.

69 Wilgat Ewa, Swies Zofia, Ostapczuk Jerry, Borzecki Zbigniew, Zieminska Maria. The comparative evaluation of apselon-aminolaevulinic acid and creatinine levels in the urine of children from Swidnik and Bystrzyca Stara areas as a manifestation of exposure to lead compounds // Ann UMCS.D. 1992. - 47. - P.113-117.

70 Bakalli R.I., Pesti Y.M., Ragland W.L., Konjufca V., Novak R. Apselon-aminolevulinic acid dehydratase: Asensitive indicator of lead exposure in brailer chicks // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. - 1995. - 55, № 6. - P.833-839.

71 Kamal Abdel-Aziz M., Eldamaty Samia E., Faris Rifky. Blood lead level of Cairo traffic policemen // Sci. Total Environ. - 1991. - 105. - P.165-170.

72 Baghurst Peter A., Tong Shi-Lu, McMichael Anthony J., Robertson Evalyn F., Wigg Neil R., Vimpanl Graham V. Detepminants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of port piril and surrounding areas // Arch. Environ. Health. - 1992. - 47, № 3. - P.203-210.

73 Vandeputte Diane F., Jacob Wim A., Van Grieken Rene E. Influence of fixation procedures on the microanalysis of lead induced intranuclear inclusions in rat kidney // *J. Histochem. And Cytochem.* - 1990. - 38, № 3. - P.331-337.

74 Carmignani M., Volpe A.R. Systemic haemodynamics as target of the chronic exposure to metals by involvement of kinin, angiotensin and/or catecholamine systems: 1st Eur. Congr. Pharmacol. Milan, June 16-19, 1995 // *Pharmacol. Res.* - 1995. - 31, Suppl. - P.143.

75 Shafiqur-Rehman. Effects of lead on the behavioral complex stereotypes and regional brain dopamine levels in rats // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* - 1991. - 20, № 4. - P.527-530.

76 Waskiewier Jolanta. Alterations of JABAB binding caused by acute and chronic lead administration: 2nd Int. Congr. Pol. Neurosci. Sol., Cracow, 13-16 Sept., 1995. Pt 2 // *Acta neurobiol. Exp.* - 1996. - 56, № 1. - P.227-231.

77 Silbergeld Ellen K. Toward the Twenty-First Century: lessons from lead and lessons yet to learn: Conf. Environ. Health 21 st Century, Research Triangle Park, N.C., Apr. 5-6, 1988 // *Environ. Health Perspect.* - 1990.- 86. - P.191-196.

78 Grandjean P., Jorgensen P.J., Viskum S. Temporal and interindividual variation in erythrocyte zinc-protoporphyrin in lead exposed workers // *Brit. J. Ind. Med.* - 1991. - 48, № 4. - P.254-257.

79 Selvin-Testa Asia, Loper-Costa J.J., De Avinon A.C. Hessi, Saawedra J. Pecci. Astroglial alterations in rat Rippocampus during chronic lead exposure // *GLIA* - 1991. - 4, № 4. - P.384-392.

80 Sourander P., Conradi N.G., Lindh V. Accumulation of lead in the cerebellar white matter in leadexposed suckling rats. Amicropixe Study // *Acta. Neurol. Scand.* - 1990. - 81, № 3. - P.256.

81 Conradi H.G., Kalimo H., Sourander P. Cerebellar capillarization in leadexposed suckling rats // *Acta. Neurol. Scand.* - 1990. - 81, № 3. - P.542.

82 Shailesh Kumar M.V., Desiraju T. Regional alterations of brain biogenic amines and GABA glutamate levels in rats following chronic lead exposure during neonatal development // *Arch. Toxicol.* - 1990. - 64, № 4. - P.305-314.

83 Mette T.D., Figueroa J., Ostrowski S. et al. Lead poisoning among household member exposed to lead-acid battery shops in Kingston, Jamaica // *Int. J. Epidemiol.* - 1990. - 18, № 4. - P.874-881.

84 Fischbein Alf, Tsang Peter, Luo Jiin-Chyuan J., Bekesi J. George. The immune system as target for subclinical lead related toxicity // *Brit. J. Ind. Med.* - 1993. - 50, № 2. - P.185-186.

85 Hudak Aranka, Kiss Gabriella. Improved method for the adjustment of urinary delta- Δ -aminolevulinic acid concentration // *Amer. J. Ind. Med.* - 1991. - 19, № 1. - P.59-65.

86 Widmer H.R., Butikofer E.E., Schlumpf M., Lichtensteiger W. Pre-and postnatal lead exposure affects the serotonergic system in the immature rat brain // *Experientia.* - 1991. - 47, № 5. - P.463-466.

87 Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.И. Приоритетные направления научных исследований по проблеме ишемических нарушений

мозгового кровообращения // Невропатология и психиатрия. - 1990. - 90, № 1. - С.3-8.

88 Hear Laura, Ward Roberta J., Abiaka Clifford, Dexter David, Lawlor Monica et al. The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task // Biochem. Pharmacol. - 1995. - 50, № 2. - P.263-270.

89 Koppel C., Schirop TH., Fahron Y., Kruger A., Thurk C. Reversible cerebral damage despite extremely prolonged hypoglycemia due to co-ingestion of high doses of ethanol: Sci. Meet. Eur. Assoc. Poisons Cent. and Clin. Toxicol. "Occup. And Environ. Toxicol" // Krakow, 18-20 May, 1995 - Prz. Lek. - 52, № 5. - P.233.

90 Михайленко А.А., Дыскин Д.Е., Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетические варианты отдаленных последствий закрытой травмы головного мозга // Невропатология и психиатрия. - 1993. - т. 3, № 1. - С.39-42.

91 Ромоданов А.П., Разумовская-Молуколо Л.П. Сосудистый компонент психических нарушений у больных с органическими поражениями головного мозга // Киевский НИИ нейрохирургии. Невропатология и психиатрия. - 1992. М. - № 1. - С.41-46.

92 Roggi C., Minoia C., Silva S., Ronchi A., Gatti A., Maccarini L. Distribuzione della piombemia in una popolazione generale // Ann. Ig.: Med. Prev. Comunita. - 1995. - 7, № 5. - P.359-367.

93 Tandon S.K. Influence of L-lysine and zine administration during exposure to lead or lead-ethand: Abstr. Int. Soc. Trace Elem. Res. Hum. 4th Int. Congr., Taormina, Sept., 25-28, 1995 // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1995. - 8, № 2. - P.123.

94 Morgan Marsha Y. Sex-related differences in alcohol-related physical harm: Abstr. ESBRA 1995: 5th Gongr. Eur. Soc. Biomed. Red. Alcohol., Stuttgart, 6-9 Sept., 1995 // Alcohol and Alcohol. - 1995. - 30, № 4. - P.488.

95 Абеуов Б.А., Кайшибаев Н.С., Жиенбаева Б.С., Аширбеков Г.К., Нуржанова Р.Б., Митрохин Д.А. Особенности гемо- и ликвородинамики в острый период черепно-мозговой травмы // Материалы научно-практической конференции "25-лет Городскому центру хирургии магистральных сосудов". Алматы, Каз.ГМУ, 1998. - С. 93-99.

96 Неменко Б.А., Грановский Э.И. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами и здоровье населения (Аналитический обзор) // Алма-Ата: КазНИИНТИ, 1990. - С.24-50.

97 Грановский Э.И. Биологический мониторинг тяжелых металлов как критерий оценки качества окружающей среды. - Алматы, 1992. - с.7-15.

98 Поляков А.П., Назаров С.Б., Кашманова Г.Н., Журавлева Н.Е. Результаты клинко-лабораторного исследования населения для выявления неблагоприятного воздействия на организм тяжелых металлов как экологического фактора // Гигиена и санитария. - 1995. - № 1, С.14.

99 Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можавев Е.А. Твердые отходы и их влияние на здоровье. Обзор // Гигиена и санитария. 1998. - № 3.- С.47.

100 Шепотько А.О., Дульский В.А., Сутурин А.Н., Ломоносов И.С., Николаев А.А., Леонова Г.А. Свинец в организме животных и человека. Обзор // Гигиена и санитария. 1993. - № 8. - С.49.

101 Иванова А., Начев С. Морфологични промени в нервната система при интоксикация с оловом // Экспериментално предизвикана оловна невропатия. Эксперим. мед. и морфол. -1990.- 29. № 4 - Р.18-23.

102 Божанова Т.П. Международное совещание "Влияние свинца и других тяжелых металлов на здоровье детей", М., 19-21 сент. 1995 // Токсикологический вестник. - 1995. - № 5. - С.36-38.

103 Евлажко Ю.П., Сорокина Н.С., Семенова Л.В. Исследование комплексонов в целях диагностики сатурнизма // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР - 1990. - 2. - № 42.- С.188-189.

104 Красовский Г.Н., Надеенко В.Г., Кенесариев У.И. Биологическая роль металлов // Токсичность металлов в питьевой воде. Алма-Ата. - "Ғылым". - 1992.- С.15-26.

105 Андрушайте Р.Е. Влияние низких доз свинца на ассимиляцию кальция в организме животных // Усвоение орган. и неорган. соединений в организме животных. - Рига. - 1990.- С.5-29.

106 Рахманин Ю.А., Кушнерова Н.Ф., Буланова А.Е. Проблема соотношения между дозой и эффектом в токсикологии металлов // Гигиена и санитария. 1998. - № 2. - С.17.

107 Тулебаев Р.К. Хроническая свинцовая интоксикация: патология респираторного тракта // Алматы. - "Ғылым". - 1995.- С.15-57.

108 Неменко Б.А., Уважанова А.С., Бердалина Р.А. Накопление тяжелых металлов в волосах дошкольников в условиях крупного города // Современ. проблемы экологии человека в РК. - Алматы. - 1995. - С.138-144.

109 Шущкевич Н.И., Нищий Р.А. Изучение цитогенетических эффектов у рабочих свинцового производства // Здравоохранение Казахстана. - 1996. - № 8. - С.20-22.

110 Легостаева Е.Г. К вопросу о биохимических показателях крови и мочи у рабочих, подвергающихся хроническому воздействию повышенных концентраций свинца и сопутствующих редких металлов. Обзор // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1991. - № 8. - С.27.

111 Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды // Пробл. токсикологии и прикладной экологии. Л.- 1991.- ВНИИГ.- тез. - С.40-41.

112 Абеуов Б.А. Изменение циркуляции цереброспинальной жидкости при воздействии свинца // Современ. проблемы экологии человека в РК. - Алматы. - 1995.- С.149-156.

113 Зербино Д.Д., Поспишил Ю.А. Хроническое воздействие свинца на сосудистую систему: проблема экологической патологии // Архив патологии. - 1990. - 52. - № 7. - С.70-73.

114 Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология // Москва. - 1991. - С.18.

115 Оценка некоторых пищевых добавок и контаминатов. 3.23. // 41 доклад Объединенного Комитета экспертов ФАО\ВОЗ по пищевым добавкам. Свинец. Сб. жур. - 1994. - ВОЗ. - С.50-55.

116 Суханов Б.П., Королев А.А., Марнинчик А.Н., Мерзлякова Н.М. Экспериментальное изучение протекторной роли кальция при свинцовой интоксикации // Гигиена и санитария. - 1990. - № 12. - С.24.

117 Фан Юань Чэнь, Лю Юу Цун, Цань Хуань Хуэй. Содержание свинца и кадмия в крови взрослых людей г. Чан Ша. КНР // Гигиена и санитария. - 1996. - № 2. - С.12.

118 Яковлев А.И. Результаты исследования загрязненности атмосферы города свинцом, бенспирином, выбрасываемого автотранспортом // Гигиена и санитария. - 1991. - № 7. - С.9-12.

119 Легостаева Е.Г. Содержание свинца, кадмия и цинка в моче у рабочих свинцового производства // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1990. - № 9. - С.53-55.

120 Абеуов Б.А., Садыков У.С., Грановский Э.И. Микроэлементарный состав крови при энтеросорбционной детоксикации свинцового отравления // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. - 1990. - 2. - № 42. - С.192-193.

121 Кавалджиева Б., Николаева П. Диагностическая значимость некоторых показателей энергетического обмена эритроцитов у рабочих имеющих профессиональный контакт со свинцом // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1990. - № 11. - С.46-48.

122 Линнамяги Ю.В., Шоттер А.В. Действие вредного экологического фактора свинца на микроциркуляцию головного мозга // Тартуский гос. универ. - 1990. - № 901. - С.60-66.

123 Идиятуллина Ф.К., Растатурина Л.Н., Тухватуллина Л.Р. Адаптационные реакции организма животных при ингаляционном действии ацетата свинца // Казан. мед. журн. - 1995. - 76. - № 4. - С.312-313.

124 Абеуов Б.А., Дюсенбина С.Х. Специфическое воздействие свинца на состояние головного мозга и некоторые системы обеспечивающие его деятельность // Пробл. токсикологии и прикладной экологии. Ленинград.- 1991. - С.46.

125 Мамырбаев А.А., Абеуов Б.А., Сыдыков У.С., Грановский Э.И., Базарбаева Ш.Т., Ежкова Т.С. Применение энтеросорбции при лечении свинцовой интоксикации в эксперименте // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1991. - № 4. - С.19.

126 Абеуов Б.А. Аширбеков Г.К. Влияние свинца на циркуляцию цереброспинальной жидкости // Тезисы докладов 1 съезда врачей Казахстана (22-23 ноября). Проблемы охраны здоровья населения Республики Казахстан, Алматы, 1997. - С. 309.

127 Абеуов Б.А., Садыкова Г.К., Абеуова О.А., Жиенбаева Б.С. Аширбеков Г.К. Микроциркуляция как метод оценки состояния больных при отравлениях тяжелыми металлами // Материалы научно-практической

конференции "25-лет Городскому центру хирургии магистральных сосудов". Алматы, КазГМУ, 1998. - С. 103-105.

128 Аширбеков Г.К. Некоторые изменения со стороны центральной нервной системы у молодых собак от воздействия свинца // Современные проблемы теоретической и клинической медицины. Сб. тр. 3-й Международной конференции молодых ученых - медиков стран СНГ. Алматы, 2001. - С. 6-7.

129 Аширбеков Г.К., Лукашев А.А., Шишкова Н.К., Рамазанова М.А., Абсаттарова К.С., Базарбаева Ш.Т., Алшериева У.А. Окружающая среда и тяжелые металлы // Материалы II-съезда врачей и провизоров Республики Казахстан (4-5 декабря). Астана, 2002. - Том II. - С. 166–168.

130 Аширбеков Г.К., Абеуов Б.А. Некоторые изменения со стороны центральной нервной системы от воздействия свинца у экспериментальных животных // Труды научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию Алматинского Государственного Института усовершенствования врачей. – Алматы, 2003. - С. 113.

131 Аширбеков Г.К., Лукашев А.А. К вопросу о разработке гигиенических регламентов в Казахстане // Материалы II-съезда врачей и провизоров Республики Казахстан (4-5 декабря). Астана, 2002. - Том II. - С. 165–166.

132 Аширбеков Г.К., Байгонова К.С. Об усовершенствовании регламентации новых химических веществ на современном этапе // Материалы Международной научно-практической конференции «Проблемы, опыт и перспективы развития программы проведения скрининга, раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения и оздоровления населения Республики Казахстан». - Астана – Алматы, 14-15 октября 2004. - С. 191-192.

133 Тогузбаева К.К., Лукашев А.А., Аширбеков Г.К., Айзверт Л.Г., Абсаттарова К.С., Кожаметов Н.Б., Биржанов М.К., Романова Ж.В., Лукашев В.А., Шевелева Н.А., Филин А.П., Желдербаева М.К., Жунистаев Д.Д., Ахметжанова Н.К., Утембаева Н.Т., Куандык К.К. Профилактическая токсикология в Казахстане // Вестник Казахского государственного медицинского университета. Алматы, 2006. - № 1. – Приложение. - С. 98-103.

134 Аширбеков Г.К. Некоторый состав кадмия в органах и тканях у животных // Современный научный вестник. Научно-теоретический и практический журнал. № 21. – Серия: химия, биология, медицина, физкультура, информсистемы, математика, техника. – Белгород, 2008 г. - С. 25–30.

135 Аширбеков Г.К. Особенности стихийных бедствий природного характера в условиях современного большого города // Сб. научных трудов международной конференции (19–20 июня). «Унифицированное обеспечение качества и модернизация клинической лабораторной диагностики». Алматы, 2008. – С. 24–25.

136 Аширбеков Г.К. Возможный пример экспериментального изучения комплексного отравления организма различными химическими веществами //

Материалы Международного Конгресса «Здоровье для всех: профилактика, лечение, реабилитация». – Алматы, 26-28 апреля 2012. – С. 169-170.

137 Алчинбаев М.К., Урашев А.С., Хусаинов Т.Э., Лукашев А.А. Аширбеков Г.К., Садыков Ш.Ш., Тян А.Д. Патент № 13945 «Способ определения интоксикации организма в эксперименте». Обладатель РГКП Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова МЗ РК 2002/0821.1 от 18.06.2002.

138 Грановский Э.И., Неменко Б.А., Снытин И.А., Мухаметжанов Э.К., Чеплиева Т.Н., Ескараева Р.А., Арыстангалиева А.С., Иванов В.Я., Алтынбеков К. Здоровье детей в зависимости от уровня загрязнения окружающей среды города Балхаш // Современ. проблемы экологии человека в РК. - Алматы. - 1995. - С.3-9.

139 Сарсембаева А.П., Касымжанова Ж.Х. Состояние тиолзависимых цитопротекторных систем в условиях свинцовой интоксикации и высокопектинового рациона // Здравоохранение Казахстана. - 1996. - № 4. - С.26-28.

140 Красникова Н.В., Журавлева Т.А. Роль скринингового обследования в выявлении высокого уровня риска различных заболеваний у лиц, работающих со свинцом // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР - 1990. - 2, № 42. - С.191.

141 Соловьев А.В., Сорока В.Р., Сиверский Г.К., Сисмеев В.П., Состояние надпочечников и миокарда при воздействии нитратов, соединений кадмия, свинца и в условиях стресса // Проблемы токсикологии и прикладной экологии. - Л. - 1991. - С.77.

142 Татагонова Т.М. Биоэлектрическая активность миокарда и насосная функция сердца у рабочих занятых в производстве свинца // Гигиена и санитария. - 1995, № 3.- С.22.

143 Somashekaraiyah B.V., Venkaiah B., Prasad A.R.K. Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. - 1990. - 44, № 2. – P.268-275.

144 Павловская Н.А. Перспективные направления в ранней диагностике свинцовых интоксикаций // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. - 1990. - 2, № 42. - С.186-187.

145 Павловская Н.А. Содержание свинца в крови и моче работающих // Гигиена и санитария. - 1990, № 8. - С.26.

146 Vyskocil A., Fiala Z., Smejkalova J., Tusl M. Stresova reakce u potkanich samic prichronicke expozici olovu // Cs. Hyg. - 1990. - 35, № 3. - P.129-136.

147 Абылаев Ж.А., Бухман А.И. Возможные механизмы возникновения остеопатий у больных хронической свинцовой интоксикацией // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1990. - № 2. - С.43.

148 Абеуов Б.А., Сыдыков У.С., Мыктыбаева Р.А. Изменение микроэлементов крови при воздействии свинца // 1- съезд физиологов Средней Азии и Казахстана: Материалы съезда. Ч. 1. Научн. Совет. АН СССР, АМН СССР по физиолог. наукам. - Душанбе. - 1991.- С.7.

149 Николова П., Кавалджиева Б., Чанкова П., Янкова Т., Тонева Л. Промени в някои показатели на електролитния обмен на работници в контакт с олово // Хич. Здравеопазв. Киев. - 1991. - 34, № 4. - С.30-36.

150 Сорока В.Р., Сорокина А.А., Анисимова В.П., Соловьев А.В. Стимуляция восстановительных процессов в тимусе в условиях хронической свинцовой интоксикации // Проблемы токсикологии и прикладной экологии. Л. - 1991. - С.208.

151 Kralj-Klovucar. Intake of low lead doses in the tissues of juvenile and adult carp: 9th Int. Congr. Histochem. And Cytochem., Maastricht, 30 Aug.- 5, Sept., 1992 // Histochem J. - 1992. - 24, № 8. - P.598-599.

152 Раманаускайте М.Ю., Пташекас Р.С., Пташекас Ю.Р. Неврологические расстройства у детей при хроническом отравлении солями тяжелых металлов // Педиатрия. - 1994, № 4. - С.91-93.

153 Ревич Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов // Гигиена и санитария. - 1990, № 4. - С.28-33.

154 Veerula G.R., Noah P.K. Clinical manifestations of child hooleax poisoning // J. Trop. Med. And Hyg. - 1990. - 93, № 3. - P.170-177.

155 Bona M.-A., Castellano M., Plaza L., Fernandez A. Determination of heavy metals in human liver // Hum. And Exp. Toxicol. - 1992. - 11, № 5. - P.311-314.

156 Фраб В.Н., Беляев В.С., Караулов А.В. Об особенностях диагностики свинцовой интоксикации в современных условиях // Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР - 1990. - 2, № 42. - С.187-188.

157 Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца. Обзор литер. // Гигиена труда и профзаболеваний. - 1991, № 6. - С.25-27.

158 Хоригути Синъити. Поражение иммунной системы свинцом // Косю эйсэй = J. Publ. Health. Pract. - 1992. - 56, № 3. - P.174-177.

159 Rabinowitz Michael B., Wang Jung-Der, Soong Wei Tsuen. Children,s classroom behavior and lead in Taiwan // Bull. Environ. Contam. and Toxicol.- 1992. - 48, № 2. - P.282-288.

160 Сейтмухамбетова Н.Ш., Рыс-Улы М.Р. Функциональные, метаболические и морфологические изменения в организме кроликов при геморрагическом шоке на фоне алкогольной интоксикации // Функц. и метабол. изменения в организме при эксперим. состояниях. Алма-Ата. - 1986. - С.87-95.

161 Скальный А.В., Славин Ф.И., Мясоедов С.П. и др. Содержание свинца, сурьмы, хрома, кадмия, титана, никеля и стронция в волосах при хронической алкогольной интоксикации // Гигиена и санитария. - 1990. - № 5. - С.80-85.

162 Глухова А.Г. Изменение активности ферментов и электролитного состава сыворотки крови при исследовательском действии этанола и хлорорганических пестицидов // Гигиена и санитария. - 1991. - № 2. - С.68.

163 Саксена Ш. Алкоголь, Европа и развивающиеся страны // Вопросы наркологии. - 1996. - спец. вып. - С.31-32.

164 Klimowicz-Mtodzik Izabella, Pietrzykowska Izabela, Chodakowska-Zebrowska Malgorzata, Cegielska Joanna. Wplyw palenia papierosow i naduzywania alkoholu na wystepowanie udarow mozgu // Neurol. I neurochir. Pol. - 1995. - 29, № 2. - P.151-158.

165 Valles P., Ylez-Lamuno ., Quevedo C., Valles-Urriza P., Da Casa F., Yarcia Calataynd S. Syndrome alcoholico fetal y cardiopatia // Bol. Pediat. - 1994. - 35, № 153. - P.231-237.

166 Островский С.Ю., Быков И.Л., Горенштейн Б.И. Взаимоотношение нейротрансмиттерных аминокислот мозга крыс при введении этанола, этаноламина и фосфоэтаноамина // Вестн. АН Беларус Сер. биал. наук. - 1995, № 3. - С.106-109.

167 Камален Р.Г. Этанол, его аминопроизводные и нейроактивные аминокислоты при алкогольной интоксикации // Нейрохимия. М. - 1995. - 12, № 2.- С.41-46.

168 Медведев А.Е. Моноаминоксидаза в патохимических механизмах развития алкоголизма // Вопросы наркологии. - 1994, № 4. - С.75-80.

169 Farren Conor K., Kinan Timothy G. Platelet monoamine oxidase-B activity in alcoholics with lowered dopamine D2 receptor activity // Alcohol and Alcohol. - 1996. - 31, № 3. - P.307.

170 Бонитенко Ю.Ю., Зеленик К.Н., Куценко С.А., Бонитенко Е.Ю., Иванова Л.И. Алкогольдегидрогеназа и интоксикация экзогенных ядов // Проблемы токсикологии и прикладной экологии. Л. - 1991. - С.50.

171 Koyama Hiroshi, Ogawa Masayuki, Suzuki Shosuki. Relationship between total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol and the effects of physical exercise, alcohol consumption, cigarette smoking and body mass index // J.nutr. sci. and Vitaminol. - 1992. - 36, № 4. - Suppl. - 1.- P.377-385.

172 Haarbo Jens, Hassager Christian, Schlemmer Annette, Christiansen Claus. Influence of smoking, body fat distribution and alcohol consumption on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in early postmenopausal women // Atherosclerosis. - 1990. - 84, № 2-3. - P.239-244.

173 Jausen Desiree F., Nedcljkovie Szecko, Feskens Edith J.M. et al. Coffee consumption, alcohol use, and cigarette smoking as determinants of serum total and HDL cholesterol in two serbian cohorts of the seven countries study // Arteriosclerosis, Thromobosis and Vasc. Biol. - 1995. - 15, № 11. - P.1793-1797.

174 Whitehead T.P., Robinson D., Allaway S.L. The effects of eigarette smoking and alcohol consumption on blood lipids: A dose-related study on men // Ann. Clin. Biochem. - 1996. - 33, № 2. - P.99-106.

175 Яковченко В.Н. Контроль терапевтической ремиссии у больных алкоголизмом // Невропатология и психиатрия. - 1995. - 95, № 2. - С.57-60.

176 Махов В.М., Абдуллин Р.Г., Гитель Е.А. и др. Висцеральные поражения при алкоголизме // Терапевтический архив. - 1996. - 68, № 8. - С.53-56.

177 Mattick Richard P. Residential treatment for alcohol-dependent patients? // Drug and Alcohol Rev. - 1995. - 14, № 1. - P.134-135.

178 Hair Madhavan P.N., Kronfd Ziad A., Schwartz Stanley A. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes // Clin. Immunol. And Immunopathol. - 1990. - 54, № 1. - P.395-409.

179 Wu Caicai, Kenny Margaret A. Effects of alcohol and its metabolites on ionized Mg measurement: Abstr. Amer. Assoc. Clin. Chem. 47th Annu. Meet., Anaheim, Calif., July 16-20, 1995 // Clin. Chem. - 1995. - 41.- s6. - P.161.

180 Huang J.C., Sulkowski Heather, Hill D., Wu A.H.B. Michaelis-Menten kinetics for alcohol dehydrogenase and catalase: Abstr. Amer. Assoc. Clin. Chem. 47th Annu. Meet., Anaheim, Calif., July 16-20, 1995 // Clin. Chem. - 1995. - 41, s6.- P.234-235.

181 Keefe Keunho, Hewcomb Michael D. Demographic and psychosocial risk for alcohol use: Ethnic differences // J. Stud. Alcohol. - 1996. - 57, № 5. - P.521-530.

182 Въчленова Юлия. Майчиният алкохолизъм и потомството // Природа (Бълг.). - 1993. - 42, № 2. - С.16-21.

183 Огурцов П.П., Покровский А.Б., Шелепин А.А., Демидова Т.М. Хроническая алкогольная интоксикация и развитие неблагоприятных исходов у больных многопрофильного городского стационара // Вопросы наркологии. - 1996, № 4. - С.12-17.

184 Morvai Veronika, Szakmary E., Ungvary Gy., Szcnas G. The effects of simultaneous alcohol and nickel sulphate poisoning on the cardiovascular system of rats // Acta physiol. Hung. - 1993. - 81, № 3. - P.239-251.

185 Nordmanu R., Rouach H. Alcool et radicaux libres: De la recherche fondamentale aux espoirs cliniques // Ann. Gastroenterol. et hepatol. - 1996. - 32, № 3.- P.128-133.

186 Пауков В. Ключ к решению проблемы алкоголизма - лечение пьянства // Врач. - 1997. - № 3. - С.36-37.

187 Gerke Peter, Napke Ulfert, Rumpf Hans-Jurgen, John Ulrich. Alcohol-related diseases in general hospital patients // Alcohol and Alcohol. - 1997. - 32, № 2. - P.179-184.

188 Пелипас В.Е., Мирошниченко Л.Д., Калачев Б.П., Чернявский В.М. Смертность больных алкоголизмом (по данным сплошного эпидемиологического исследования в г. Москве) // 12 съезд психиатров России, Москва, 1-4 ноябрь, 1995: Матер. съезда.- М., 1995. - С.804-805.

189 Комиссарова И.Я. Механизмы формирования алкоголизма // Вопросы наркологии. - 1994. - № 4.- С.19-22.

190 Kroger Haus, Klewer Monika, Gratz Regina, Dietrich Annette, Ehrlich Wilhelm et al. Influence of diet free of NAD-precuzors on acetaminophen hepatotoxicity in mice // Gen. Pharmacol. - 1996. - 27, № 1. - P.79-82.

191 Kunitoh Satoru, Asai Hirohide, Imaoka Susumu et al. Metabolism of acetaldehyde to acetate by rat hepatic P450s: Presence of different metabolic pathway from acetaldehyde dehydrogenase system // Alcoholism. - 1996. - 20, № 1 Suppl. - P.22-24.

192 Ross Aron D., Varghese George, Oporto Betzavel, Carvichael Freserick J., Israel Yedy. Effect of propylthiouracil treatment on NADPH-cytochrome P450 reductase levels, oxygen consumption and hydroxyl radical formation in liver microsomes from rats fed ethand or acetone chromically // *Biochem. Pharmacol.* - 1995. - 49, № 7. - P.979-989.

193 Stepuro I.I., Adamchuk R.I., Konovalova N.V. Role of ferri-and ferroforms of hemoglobin in protection against malondialdehyde formation: Abstr. ESBRA 1995: 5th Congr. Eur. Soc. Biomed. Red. Alcohol., Stuttgart, 6-9, Sept., 1995 // *Alcohol and Alcohol.* - 1995. - 30, № 4. - P.507.

194 Латфуллин И.А., Ахмерова Р.И., Богоявленская О.В. Особенности гемокоагуляции и липидного обмена у больных острым инфарктом миокарда, развившимся на фоне этаноловой интоксикации // V-Всероссийский съезд кардиологов, Челябинск, 16-18 апреля, 1996: Тез. докл. - М., 1996. - С.103.

195 Пауков В.С., Угрюмов А.И. Обзор. Патологическая анатомия алкогольной болезни // *Новости науки и техники. Сер. мед. алкоголь. болезнь. ВИНТИ.* - 1997, № 5. - С.i-iv.

196 Villaamil E.C., Carradori J.O., Ravenna A., Ridolfi A.S., Garcia Fernandes J.C., Roses O.E. Accion del etanol y del parathion sobre sistemas enzimaticos de la rata albinus Wistar // *Acta farm. Bonaerense.* - 1994. - 13, № 3. - P.151-158.

197 Шамета А.З. Алкогольная ситуация и наркологическая помощь населению Российской Федерации на современном этапе // *Социаль. и клиническая психиатрия.* - 1995. - 5, № 1. - С.62-64.

198 Gustafson Roland, Norlander Torsten. Effects of creative and non-creative work on the tendency to drink alcohol during the restitution phase of the creative process // *J. Creative Behav.* - 1995. - 29, № 1. - P.25-35.

199 Sutton Lawrence R. Assessment of alcohol dependence and other psychiatric disorders: Implications for rehabilitation programs of the DUI offender // *Blutalkohol.* - 1994. - 31, № 1. - P.33-39.

200 Митяева Н.А. Микроскопические изменения головного мозга при комбинированных отравлениях алкоголем, морфином, психотропными и снотворными веществами // *Суд.-мед. экспертиза.* - 1995. - 38, № 1ю - С.15-17.

201 Barrett Drue H., Anda Robert F., Croft Janet B., Serdula Mary K., Lane Marcia J. The association between alcohol use and health behaviors related to the risk of cardiovascular disease: The South Carolina cardiovascular disease prevention project // *J. Stud. Alcohol.* - 1995. - 56, № 1.- P.9-15.

202 Maiseh B. Alholol und Herz // *Herz.* - 1996. - 21, № 4. - P.207-212.

203 Smith James W. Medical manifestation of alcoholism in the elderly // *Ind. J. Aoldict.* - 1995. - 30, № 13-14. - P.1749-1798.

204 Качаев А.К., Болотова Е.В. Особенности психосоматических расстройств при отравлении суррогатами алкоголя // *Актуаль. пробл. сомато-психиатрии и психосоматики: Тез. докл. на Пленуме прав. общест.,*

Челябинск, сентябрь, 1990. - Всес. науч. общест. психиатров. - М., - 1990. - С.108-110.

205 Полякова С.М., Сержанина В.Н., Брагина З.Н. Причина смерти больных хроническим алкоголизмом // Матер. 1 Конг. морфол. Белоруси. Минск, 26-27 сентября, 1996. - т.2, С.74-75.

206 Jackson Rodney. Alcohol and all-cause mortality: Who benefits from drinking?: Abstr. 6th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol., Stockholm, 28 June-July, 1997: ESBRA 1997 // Alcohol and Alcohol. - 1997. - 32, № 3. - P.305.

207 Niomela O. The role of acetaldehyde and aldehyde-derived protein adducts: Abstr. ESBRA 1995: 5th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol., Stuttgart, 6-9 Sept., 1995 // Alcohol and Alcohol. - 1995. - 30, № 4. - P.482.

208 Горьковая И.А. Нарушения поведения у детей из семей алкоголиков // Обозр. психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. - 1994, № 3. - С.47-54, 169.

209 Leone M., Bottacchi E., Gionco M., Nardoza V., Sirani L. Alcohol and epileptic seizures: a case control study // *Alcologia*. - 1994. - 6, № 3. - P.215-219.

210 Van Steenberg W. Alcohol, liver cirrhosis and disorders in sex hormone metabolism // *Acta Clin. Belg.* - 1993. - 48, № 4. - P.269-283.

211 Schmid Rudolf. Alkohol und Gesundheit // *Forderungsdienst*. - 1995. - 43, № 11. - P.344, 346-347, 350.

212 Ставская В.В., Клечиков В.З., Рабухина В.А., Антоненко Е.П., Комарова Е.В., Шевелева Л.А. Нефропатия после употребления суррогатов алкоголя // С.-Петербург. Врач. ведомости. - 1995, № 9-10. - С.59-61.

213 Sherlock Sheila. Alcoholic liver disease // *Lancet*. - 1995, № 8944. - P.227-229.

214 Carey Kate B. Effects of alcohol intoxication on self-focused attention // *J. Stud. Alcohol*. - 1995. - 56, № 2. - P.248-252.

215 Szutowski M.M. The in vivo effect of ethanol on blood acetaldehyde level: Sci. Meet. Eur. Assoc. Poisons Cent. And Clin. Toxicol. "Occup. And Environ. Toxicol.", Krakow, 18-20 May, 1995 // *Prz. lek.* - 1995. - 52, № 5. - P.232-233.

216 Пауков В.С. Пато- и морфогенез алкогольной болезни // Бюл. Эксперим. биологии и медицины. - 1996. - 122, № 12. - С.604-610.

217 Можеренков В.П., Базай Шамсула. Токсикологическое поражение зрительного нерва // Вестник офтальмологии. М - 1996. - 112, № 1. - С.54-55.

218 Ohe M. Von der. Alkohol und Erkrankungen von Magen und Pankreas // *Verdauungskrankheiten*. - 1995. - 13, № 3. - P.95-98.

219 Витер В.И., Толстолицкий В.Ю. Непосредственная причина смерти при остром алкогольном отравлении // Актуальные аспекты судебной медицины. - 1995, № 4. - С.20-26.

220 Maier H., Tisch M. Chronischer Alkoholkonsum und Krebserkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes: Epidemiologische Evidenz // *Verdauungskrankheiten*. - 1995. - 13, № 3. - P.90-94.

221 Yokoyama A., Muramatsu T., Ohmori T. Et al. Nihon arukoru yakubutsu igakkai zasshi // Jap. J. Alc. Stud. and Drug Depevd. 1997. - 32, № 4. - P.278-279.

222 Maier H., Tisch M. Chronischer Alkoholkonsum und Krebserkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes: Epidemiologie Evidenz // Verdauungskrankheiten. - 1995. - 13, № 3. - P.90-94.

223 Simanowski U.A., Stickel F., Maier H., Seitz H.K. Alkohol und gastrointestinale Zellregeneration // Verdauungskrankheiten. - 1995. - 13, № 3. - P.124-127.

224 Аширбеков Г.К., Бекова Л.Т., Сисингазиева А.К., Сагымбекова С.А., Букенова Ж.К. Патогенетическая взаимосвязь алкоголя с белковыми ферментами // Современные проблемы теоретической и клинической медицины: Сб. трудов V-й Международной конференции молодых ученых – медиков стран СНГ. Алматы, 2003. - С. 11–12.

225 Аширбеков Г.К. Действие этанола на продукцию цереброспинальной жидкости в экспериментальных условиях // Актуальные вопросы гигиены, профзаболеваний и инфекционной патологии. Тр. НИИ ГТ и ПЗ. Алматы, 1998. - С. 75-78.

226 Аширбеков Г.К. Особенности влияния алкоголя на электрофизиологические показатели центральной нервной системы // Вестник Казахского государственного медицинского университета. Образовательный и научно-практический журнал. Алматы, 2001. - № 11. - С. 112-115.

227 Горбунов В.А., Стародумов В.Л., Акайзин Э.С., Хомякова Л.Л. Модификация этанолом и органическим красителем токсического действия свитнца // Иванов. гос. мед. академия. - сб. тр. - 1997. - С.7.

228 Абеуов Б.А., Аширбеков Г.К. Гемо- и ликвородинамические показатели при совместном воздействии алкоголя и свинца // Материалы 4 съезда физиологов Казахстана. Физиологические основы здорового образа жизни. Астана-Караганда, 1999. - С. 242-244.

229 Аширбеков Г.К. Профилактика заболеваемости со стороны нервной системы от воздействия свинца и алкоголя // Информационный листок. Алматы, 2000. - № 17. - КазгосИНТИ.

230 Аширбеков Г.К. Изменение гемодинамических показателей и скорость продукции ликвора у экспериментальных животных на фоне комбинированного действия свинца и алкоголя // Медицина. Международный профессиональный журнал. Алматы, 2001. - № 4. - С. 28-29.

231 Аширбеков Г.К. Некоторые изменения со стороны системного и краниального давления при комбинированном воздействии свинца и алкоголя у экспериментальных животных // Материалы 4 съезда онкологов, рентгенологов и радиологов Республики Казахстан и юбилейной конференции Алматинского городского онкологического диспансера (13-14 сентября). Алматы, 2001. - С. 83-84.

232 Аширбеков Г.К., Атчабаров Б.А., Абеуов Б.А. Особенности изменения скорости продукции цереброспинальной жидкости под действием

адреналина, пилокарпина и атропина // Материалы 4 съезда физиологов Казахстана. Физиологические основы здорового образа жизни. Астана-Караганда, 1999. - С. 244.

233 Аширбеков Г.К., Абеуов Б.А., Атчабаров Б.А. Изменение гемо- и ликвородинамики на фоне комбинированного отравления свинцом и алкоголем в модификации с некоторыми фармакологическими препаратами // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической физиологии. Международная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию Республики Казахстан. Алматы, 2001. - С. 36–38.

234 Аширбеков Г.К. Действие некоторых фармакологических препаратов на гемо- и ликвородинамику у алкоголизованных животных // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. 2001. - № 3–4. – С. 65-68.

235 Аширбеков Г.К. Изменение гемо- и ликвородинамики у алкоголизованных животных, подвергавшихся воздействию биологически активных веществ // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2001. - № 13. – С. 18–20.

236 Атчабаров Б.А. Очерки физиологии и патофизиологии ликвородинамики и внутричерепного давления // Алматы-Караганда. - 1996. - 270 с.

237 Абеуов Б.А., Аширбеков Г.К., Абеуова О.А., Базарбаева Ш.Т. Механизмы возникновения судорожного синдрома при токсических энцефалопатиях // Актуальные проблемы гигиены труда и профпатологии в Республике Казахстан. Тр. НИИ ГТ и ПЗ. Алматы, 1997. - С. 45-50.

238 Абеуов Б.А., Аширбеков Г.К., Жиентаев М.Н. Гемо- и ликвородинамика в патогенезе судорожного синдрома при алкогольной интоксикации // Актуальные проблемы неврологии. Алматы, 2002. - С. 16–17.

239 Аширбеков Г.К. Возможные изменения патогенетического состояния организма у работников сельского хозяйства при комбинированном отравлении ядохимикатами // Современные проблемы теоретической и клинической медицины: Сборник трудов V-ой Международной конференции молодых ученых – медиков стран СНГ. – Алматы, 2003. - С. 9–11.

240 Предварительный патент "Способ моделирования токсических эпилептиформных судорог" № 11052 на изобретение. Заявка № 2000/0598.1 от 15.10.2001.

Монография

Аширбеков Гамаль Каримович

Влияние свинца и алкоголя на продукцию цереброспинальной жидкости

Редактор Р.У. Ероханова
Технический редактор К.А. Оналбекова
Корректор П.К. Орынбасарова

Сдано в набор 23.04.2019 г. Подписано к печати 30.04.2019 г.
Формат 60×84. Усл. печ. л. 11,0. Тираж 500 экз.

Шымкент қ. «Гулжан» баспахана