

На правах рукописи

М. П. ГОРБАШЕВА

РОЛЬ СКОПОЛАМИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

(Экспериментальное и клинико-фармакологическое
исследование)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск,
1963

На правах рукописи

М. П. ГОРБАШЕВА

РОЛЬ СКОПОЛАМИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

(Экспериментальное и клинико-фармакологическое
исследование)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск,
1963

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии (заведующий — доктор медицинских наук, профессор **А. К. Сангайло**) Свердловского государственного медицинского института (ректор, доцент **В. Н. Климов**).

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор **М. И. Сахаров**,
старший научный сотрудник **С. И. Серов**.

Автореферат разослан „29“ Х 1963 г.
Защита состоится „20“ 6 ХИ 1963 г.

Боль осложняет любое хирургическое вмешательство, поэтому успехи хирургии находятся в прямой зависимости от полноценности обезболивания. Последнее в настоящее время достигается не только веществами препятствующими восприятию чувства боли или повышающими выносливость к ней, но и препаратами снижающими реактивность организма главным образом снижающими чувствительность вегетативной нервной системы.

Только сочетанием различных веществ можно обеспечить необходимое состояние организма для безопасного течения самой операции и послеоперационного периода.

В связи с установлением холинэргических структур в центральной нервной системе за последние годы привлекли к себе внимание вещества способные блокировать передачу возбуждения в этих структурах. Подобные вещества, по предложению С. В. Аничкова, выделены в особую группу и названы центральными холинолитиками.

К настоящему времени создано уже довольно большое количество такого рода препаратов (амизил, метамизил, диазил и другие), часть из которых совместно с анальгетиками вводится перед операцией (метамизил, метилдиазил, метилдифацил).

Наряду с синтезом и внедрением в клиническую практику новых средств с центральным холинолитическим действием, необходимо изучать общую характеристику роли центральных холинолитиков в анестезиологии, а также дать соответствующую оценку тем веществам, которые давно находятся на вооружении хирургов и в данное время рассматриваются как центральные холинолитики. К такого рода веществам, в частности, относится скополамин (гиосцин).

Несмотря на то, что скополамин введен в медицинскую практику уже более полувека тому назад, в доступной нам литературе встретилось очень небольшое количество работ, посвященных изучению его анальгетической активности. При этом авторы этих работ противоположно оценивают обезболивающее действие скополамина.

Так К. Л. Павлов (1889) у собак наблюдал незначительное снижение болевой чувствительности после введения гиосцина. И. А. Клауссен (1883), вводя гиосцин здоровым людям и себе, получал снижение болевой чувствительности, а при введении больным по поводу энтералгии — быстрое исчезновение болей. На этом основании он считал, что болеутоляющее действие гиосцина близко к морфину.

В. В. Ольдерогге (1896), вводя себе разные дозы скополамина, заметил, что после введения относительно больших доз (0,001 — 0,0015) у него снижалась чувствительность.

Б. Хусен (1928) и Х. Киршбаум (1942) успешно применяли скополамин для обезболивания родов.

А. Антони и Ф. Хенни (1957), Э. Егер с соавторами (1961) считают скополамин лучшим успокаивающим и транквилизирующим средством для предоперационной подготовки у детей.

Р. Гнауки (1882), наоборот, не находил у скополамина обезболивающих свойств. Также Дж. В. Данди (1961) с соавторами у людей не получили обезболивающего действия после введения гиосцина или атропина. Они после внутривенного введения 0,4 мг гиосцина или 0,6 мг атропина наблюдали даже повышение болевой чувствительности у людей.

Наиболее широко скополамин применялся клиницистами не один, а в комбинации с анальгетиками и наркотическими средствами для обезболивания родов или перед оперативным вмешательством.

Для обезболивания родов скополамин с морфином впервые применил Р. Штейнбюхель в 1903 году. С этого времени акушерами предлагалось много методов введения и комбинаций скополамина с различными веществами, но оценка этих методов и комбинаций была разноречива. Одни акушеры (Гаус, 1906; В. Ф. Федоров, 1911; Ф. Н. Ильин, 1911 и многие другие) получали хорошие результаты от применения скополаминовых смесей; другие — относились к ним отрицательно (А. Бертино, 1907; Штеффен, 1907; Е. М. Курдиновский, 1906; М. С. Малиновский, 1937 и другие). В нашей стране использование скополаминовых смесей в акушерской практике полностью оставлено.

Предложение использовать скополамин в сочетании с морфином перед операцией было впервые сделано Шнейдерлином в 1900 году. Скополаминовые смеси в хирургии прошли тот же путь, что и в акушерской практике. Изучалось много методов введения и комбинаций скополамина; здесь также одни хирурги давали им положительную оценку и охотно их применяли (Корф,

1901; В. Н. Гейнац, 1902; В. М. Минц, 1911 и многие другие); другие были против проведения операций только с применением одних скополаминовых смесей (И. И. Греков, 1901; В. А. Олпель, 1911; А. М. Заблудовский, 1946; А. В. Старицкий, 1957 и другие).

Однако, скополамин для целей потенцирования наркоза или местной анестезии рекомендовался и продолжает рекомендоваться многими современными хирургами (Ю. В. Берингер и А. А. Зыков, 1958; Е. Н. Мешалкин и В. П. Смольников, 1959; И. С. Жоров, 1963 и др.), потому что у скополамина имеется ряд преимуществ перед другими средствами, в частности, перед атропином. Эти преимущества следующие: наличие успокаивающего и снотворного действия, большая наркотическая широта, наличие амнезии, отсутствие выраженной тахикардии. Скополамин в большей степени, чем атропин, вызывает уменьшение секреции бронхиальных желез.

В связи с вышеизложенным продолжается разработка методов введения скополамина, дозировки и изучаются наилучшие комбинации его. Так, например, И. С. Жоровым и М. Д. Машковским (1952) предложена новая смесь скополамина, названная эскодолом, которая состоит из скополамина, промедола и эфедрина.

Принимая во внимание возросший интерес к применению центральных холинолитиков в хирургии, в том числе к скополамину, и недостаточное количество экспериментальных работ по изучению анальгетического действия его, а также противоречие в оценке скополамина как анальгетика у клиницистов, мы поставили перед собой задачу проверить обладает ли скополамин обезболивающим действием, а также изучить влияние его на анальгетическое действие морфина и промедола основных анальгетиков, применяемых перед операцией.

В основу работы был положен принцип сравнительнофармакологического исследования. Изучение проводилось вначале на животных, а затем на людях-добровольцах и в клинко-фармакологическом исследовании.

Полученные данные подвергались статистической обработке по методу вариационного ряда (М. Л. Беленький, 1959) при уровне вероятности $P=0,05$.

А. Изучение анальгетической активности скополамина

І. Эксперименты на животных (белых крысах)

Для установления анальгетической активности скополамина мы пользовались тремя методиками принятыми на нашей кафедре для изучения действия анальгетиков (А. К. Сангайло, 1962). Всего в этой серии поставлено 80 опытов.

Скополамин вводился подкожно в возрастающих дозах, начиная от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг. ~~Получены следующие результаты:~~ Всего изучено 9 доз.

Оказалось, что скополамин в изученных нами дозах не обладает анальгетической активностью, т. к. колебания порогов боли у крыс были статистически не достоверными.

Через 5—10 минут после введения скополамина у крыс наступало двигательное возбуждение, зависящее от дозы. С увеличением дозы сила и продолжительность возбуждения возрастали. На наличие возбуждения не только у крыс, но и у других видов животных после введения скополамина имеются указания в литературе (К. Л. Павлов, 1889; Е. Френер, 1928; Н. В. Саватеев, 1957 и другие).

Несмотря на введение крысам очень больших доз скополамина (500 мг/кг) гибели их не наблюдалось.

ІІ. Исследование на людях

Изучение действия скополамина на человека нами проведено на 20 испытуемых. Из них 10 были студенты-добровольцы, которым скополамин давался внутрь в дозе 0,3 мг и проводилось мотосенсографическое исследование через 30—60—90 минут после введения.

Оказалось, что в шести случаях пороги болевой чувствительности не изменялись, в двух — понижались, а в двух — повышались по сравнению с контролем.

В серии клинико-фармакологических исследований десяти больным в хирургической клинике, руководимой профессором М. И. Сахаровым, скополамин вводился подкожно в дозе 0,5 мг с целью предоперационной подготовки. Кроме наблюдения за изменением порогов боли с помощью методики сенсографии (А. К. Сангайло) у больных измеряли кровяное давление, подсчитывали пульс и дыхание. В 7 из 10 случаев пороги боли у них не изменялись, в двух — понижались на 3—12 вольт через 30 ми-

нут после введения скополамина и только в одном — повышались по сравнению с контролем. Причем это повышение было в среднем на 3—9 вольт.

Таким образом, в большинстве случаев (в 17 из 20) пороги боли после введения скополамина или не изменялись или даже снижались и только в трех случаях (15%) отмечалось повышение порогов болевой чувствительности. На этом основании мы полагаем, что скополамин и в исследовании на человеке не обладает самостоятельной анальгетической активностью.

Как в условиях лаборатории, так и в клинике мы обращали внимание на наличие ощущений у испытуемых после введения скополамина. У 11 из 20 (у 4 после приема скополамина внутрь и у 7 при подкожном введении) наблюдалось головокружение, жажда, сухость во рту, сонливость. В вертикальном положении головокружение, как правило, усиливалось.

Кровяное давление после введения скополамина снижалось, однако статистически не существенно. Пульс статистически значительно урежался. Количество дыхательных движений почти не изменялось по сравнению с контролем.

Б. Комбинированное применение скополамина с анальгетиками группы морфина у животных

Для выявления действия скополамина на анальгетическую активность морфина и промедола на животных нами была использована методика механического раздражения (давления). Всего в этой серии было проведено 480 опытов.

Анальгетики вводили в двух дозах: пороговой (морфин 2 мг/кг, промедол 1 мг/кг) и удвоенной пороговой (морфин 4 мг/кг, промедол 2 мг/кг). В комбинации с указанными дозами морфина изучалось шесть доз скополамина, от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг, а в комбинации с промедолом — 4 (от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг).

При анализе полученного материала учитывались постоянство и сила анальгетического действия изучаемых веществ, а также начало появления анальгезии и ее продолжительность.

Влияние скополамина на анальгетическую активность пороговой дозы морфина. Анализируя данные, полученные в этой серии исследований, можно отметить, что наименьшая из изученных нами доз скополамина, 0,01 мг/кг, несколько уменьшала постоянство действия пороговой дозы морфина, статистически значительно снижала силу анальгезии, не изменяя времени наступления анальгетического действия морфина, развитие максимальной анальгезии и продолжительность анальгезии.

Дозы скополамина 0,1 и 0,5 мг/кг только снижали постоянство действия пороговой дозы морфина, не изменяя силу и продолжительность морфинной анальгезии.

Скополамин же в дозах 1—5 и 10 мг/кг не изменял ни постоянство действия морфина, ни силу, ни продолжительность анальгезии, однако дозы скополамина 5 и 10 мг/кг ускоряли наступление анальгетического действия пороговой дозы морфина, так как через 15 минут после введения комбинации с указанными дозами скополамина пороги боли у крыс статистически значительно повышались, а один морфин к этому времени не повышал порогов боли у крыс.

Влияние скополамина на анальгетическую активность удвоенной пороговой дозы морфина. С увеличением дозы морфина до 4 мг/кг снижалось возбуждение у крыс, вызываемое введением скополамина.

После введения 2 мг/кг морфина антагонизм наблюдался от доз скополамина 0,01 мг/кг, 0,1 и 0,5 мг/кг, а после введения морфина в дозе 4 мг/кг он обнаружен только от доз скополамина 0,01 и 0,1 мг/кг и то только в самом начале действия этой дозы морфина. Остальные дозы скополамина не изменяли анальгетического действия удвоенной пороговой дозы морфина.

Влияние скополамина на анальгетическую активность пороговой дозы промедола. Скополамин в дозах 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг оказался антагонистичным по отношению обезболивающего действия пороговой дозы промедола. Причем, скополамин в дозе 0,01 мг/кг проявлял антагонизм только в самом начале действия промедола (в первые 15 минут после введения). С развитием анальгетического действия промедола антагонизм от дозы скополамина 0,01 мг/кг исчезал. Доза же скополамина 0,1 мг/кг на всем протяжении действия препаратов вызывала явления антагонизма, т. к. статистически значимо снижала обезболивающее действие пороговой дозы промедола и продолжительность анальгезии.

Скополамин в дозах 1 и 10 мг/кг не изменял анальгетического действия промедола в дозе 1 мг/кг.

Влияние скополамина на анальгетическую активность удвоенной пороговой дозы промедола. При комбинации скополамина с удвоенной пороговой дозой промедола также наблюдались явления антагонизма с малыми дозами скополамина, но выражены они были в меньшей степени, чем при сочетании с пороговой дозой промедола. Так, если доза скополамина 0,01 мг/кг была ан-

тагонистичной по отношению пороговой дозы промедола в самом начале действия анальгетика, не вызывала его при сочетании с удвоенной пороговой дозой промедола, если доза скополамина 0,1 мг/кг снижала анальгетическое действие пороговой дозы промедола на всем протяжении действия анальгетика, то при сочетании с удвоенной пороговой дозой антагонизм проявлялся в первые 15 минут действия веществ. Доза скополамина 1 мг/кг не изменяла действия промедола, если не считать некоторого увеличения количества случаев с предельным повышением порогов боли (100 мм давления ртутного столба) и увеличения времени пребывания порогов боли на этом уровне.

При сочетании удвоенной пороговой дозы промедола с большой дозой скополамина (10 мг/кг) отмечено увеличение количества опытов с повышением порогов боли до 100 мм давления ртутного столба в 1½ раза и значительное удлинение анальгезии.

Следовательно, действие скополамина на анальгетическую активность морфина и промедола зависело от дозы. Малые дозы скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг) вызывают явления антагонизма по отношению обезболивающего действия анальгетиков группы морфина. Более отчетливые явления антагонизма наблюдались с пороговыми дозами анальгетиков. С увеличением дозы морфина и промедола в два раза явления антагонизма уменьшались.

С увеличением же дозы скополамина (1 мг/кг и выше) явления антагонизма полностью исчезали, т. к. после введения скополамина в дозах 1—5 и 10 мг/кг ни по одному показателю не отмечено проявлений антагонизма. Даже, напротив, при сочетании скополамина в дозах 5 и 10 мг/кг с пороговой дозой морфина ускорялось наступление обезболивающего действия этой дозы морфина. В комбинации же с удвоенной пороговой дозой промедола скополамин в дозе 10 мг/кг увеличивал количество опытов с предельным повышением порогов боли (100 мм давления ртутного столба) и удлинял время пребывания порогов боли на этом уровне, а также увеличивал и общую продолжительность анальгезии.

При комбинации скополамина в дозах 5 и 10 мг/кг с удвоенной пороговой дозой морфина синергизма в наших опытах не отмечено, однако в литературе нам встретилась работа Я. Кноль и Е. Комлос (1951), которые в эксперименте на мышах с помощью контактной термометодики установили повышение болеутоляющего действия морфина в дозах от 1 до 5 мг/кг при сочетании со скополамином в дозе 5 мг/кг.

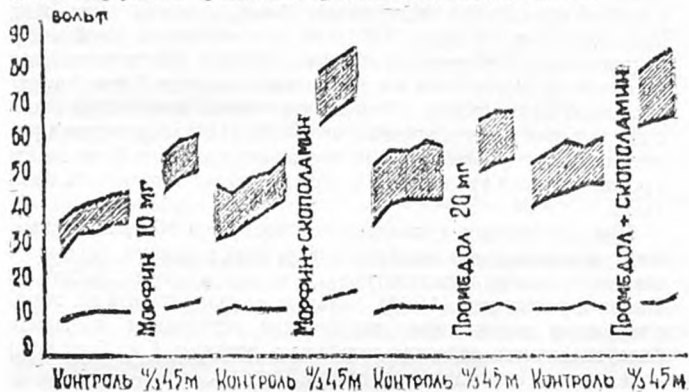
В. Комбинированное применение скополамина с анальгетиками группы морфина у человека

Эффективность комбинированного применения скополамина с морфином и промедолом изучалась нами в период премедикации у 40 хирургических больных в клинике общей хирургии, руководимой профессором М. И. Сахаровым. Полученные данные сравнивались с действием одних анальгетиков у тех же самых больных в период подготовки их к операции. Всего проведено 80 исследований.

Препараты вводились внутримышечно в дозах принятых клиницистами, а именно: морфин 10 мг, промедол 20 мг, скополамин 0,5 мг. Для контроля болевой чувствительности мы пользовались методикой сенсографии. После введения препаратов исследование проводилось через 15—30 и 45 минут.

В результате получено усиление анальгетического действия морфина и промедола от сочетания их со скополамином. Причем это усиление наблюдалось не во всех случаях. Так, из 20 наблюдений в 13 скополамин усилил анальгетическое действие морфина, а в 7 — комбинация морфин+скополамин вызывала такое же повышение порогов боли, как и после введения одного морфина. После введения комбинации промедол+скополамин в 12 случаях из 20 получено усиление анальгетического действия промедола, а в 8 — пороги боли после введения комбинации промедол+скополамин соответствовали таковым после введения одного промедола.

Средние данные из числа положительных случаев после введения морфина и промедола представлены на рисунке 1.



Из рисунка видно, что тактильный порог (нижняя линия) почти не изменялся после введения препаратов. Порог боли (средняя линия) повышался после введения комбинации морфин+скополамин на 16 вольт больше, чем повышал его один морфин. Порог выносливости (верхняя линия) повышался после введения комбинации морфин+скополамин на 17 вольт больше эффекта одного морфина. После введения комбинации промедол+скополамин порог боли повышался на 12 вольт больше эффекта одного промедола, а порог выносливости на 15. Интервал выносливости (заштрихован) как правило не изменялся. Следовательно, действие как одних анальгетиков, так и в комбинации со скополамином развивалось по типу пассивной анальгезии, т. е. с преобладанием повышения порогов боли без нарастания интервала выносливости.

Выше сообщалось, что после введения скополамина у людей наблюдалось головокружение, сонливость, жажда и сухость во рту. После инъекции морфина или промедола кроме головокружения, слабости и сонливости в двух случаях была рвота и в 9 тошнота. После введения анальгетиков со скополамином головокружение, слабость и сонливость усиливались, а рвоты и тошноты не было отмечено ни в одном случае.

В работе Х. Г. Вольф с соавторами (1940) также указано на то, что сонливость, шаткая походка, сухость во рту и другие явления усиливались при сочетании скополамина с морфином.

Однако авторы, определяя с помощью теплового раздражения изменение болевой чувствительности после введения морфина в дозе 8 мг и комбинации морфин 8 мг+скополамин 0,4 мг, не получили усиления обезболивающего действия морфина скополамином. Эффект от введения указанной дозы морфина был лучшим, чем при введении его совместно со скополамином. Скополамин также не удлинял продолжительность действия морфина. Исходя из этого, авторы полагают, что комбинация может использоваться только для усиления сна и релаксации.

Разделяя полностью мнение указанных авторов в отношении усиления сонливости и других проявлений действия морфина скополамином, мы не можем согласиться со второй частью их работы, т. к. наши данные указывают и на усиление анальгетической активности 10 мг морфина скополамином в дозе 0,5 мг.

Разногласие в полученных результатах можно, вероятно, объяснить различием применяемых доз, а возможно и различием методики исследования.

В наших исследованиях, кроме наблюдения за изменением порогов боли и общим поведением больных, измерялось кровообра-

ное давление, подсчитывались пульс и дыхание до и после введения как одних анальгетиков, так и в комбинации со скополомином у тех же самых больных.

Оказалось, что дыхание почти не изменялось. Максимальное кровяное давление снижалось статистически не достоверно. Минимальное кровяное давление удерживалось на том же уровне, что и в контроле.

Пульс после введения скополамина статистически значительно урежался, а после введения одних анальгетиков почти не изменялся.

После же введения комбинации скополамина с анальгетиками пульс урежался незначительно (таблица 1).

Таблица 1

Наименование препаратов и дозы в мг	Контроль (количество ударов в минуту)	После введения препаратов (количество ударов в минуту)
Скополамин 0,5	$67,7 (62 \div 73,42) \pm 2,53$	$57,1 (51,86 \div 62,34) \pm 2,32$
Морфин 10	$72,2 (65,78 \div 78,62) \pm 2,84$	$70 (61,23 \div 78,77) \pm 3,88$
Морфин + скополамин	$64,7 (57,02 \div 72,38) \pm 3,4$	$59,6 (48,89 \div 70,31) \pm 4,74$
Промедол 20	$67,4 (61,53 \div 73,27) \pm 2,81$	$64,85 (61,34 \div 68,36) \pm 1,68$
Промедол + скополамин	$66,55 (62,01 \div 71,09) \pm 2,17$	$60,5 (56,15 \div 64,85) \pm 2,08$

Наши данные по влиянию скополамина на сердечно-сосудистую систему и дыхание соответствуют описанным в литературе Х. Х. Лешке с соавторами (1952); Х. С. Тезорнер (1959); А. М. Остфельд с соавтором (1962) и другие.

Итак, скополамин, судя по нашим данным, хотя и не обладает самостоятельным обезболивающим действием, способен усиливать анальгетический эффект морфина и промедола у людей в принятых для целей премедикации дозах (0,5 мг), что является, несомненно, очень ценным качеством скополамина для анестезиологии.

Кроме того, скополамин в этой дозе не только сам вызывает седативное действие, но еще усиливает таковое морфина и промедола, устраняя одновременно побочные качества этих препаратов (рвоту, тошноту).

Состояние же сердечно-сосудистой системы и дыхание при комбинации скополамина с анальгетиками группы морфина

существенно не изменяется, что также важно при оперативном вмешательстве.

В Ы В О Д Ы:

1. Скополамин не обладает самостоятельной аналгетической активностью.

а) Скополамин при подкожном введении белым крысам в дозах от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг не вызывает повышения порогов боли.

б) Скополамин в исследовании на человеке методикой сенсографии не оказывает обезболивающего действия.

2. Закономерности комбинированного действия скополамина с морфином и промедолом сложны и зависят от сравнительно-фармакологического фактора и количественных моментов. В опытах на белых крысах методикой механического раздражения нами установлены антагонистические и синергетические отношения в зависимости от дозы препаратов. Кроме того, скополамин вызывает возбуждение у крыс.

а) Антагонизм установлен между малыми дозами скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг) и пороговыми и удвоенными пороговыми дозами аналгетиков группы морфина.

б) С увеличением дозы морфина и промедола в два раза явления антагонизма уменьшаются.

в) С увеличением дозы скополамина (1 мг/кг и выше) явления антагонизма полностью исчезают.

г) Установлен синергизм между большой дозой скополамина (10 мг/кг) и удвоенной пороговой дозой промедола (2 мг/кг).

д) Пороговые дозы морфина и промедола не уменьшают возбуждения у крыс, вызываемого скополамином. Удвоенные пороговые дозы аналгетиков снижают его.

3. В исследовании на человеке (клинико-фармакологически) скополамин при внутримышечном введении в дозе 0,5 мг дает синергетические отношения, усиливая аналгетическое действие морфина и промедола. Эффект не 100%.

4. Комбинация морфина и промедола со скополамином у людей вызывает аналгезию преимущественно пассивного типа с преобладанием повышения порогов боли без нарастания интервала выносливости.

5. Скополамин не изменяет существенно кровяного давления и дыхания, но вызывает некоторое урежение пульса. Морфин, промедол и их комбинации со скополамином при внутримышеч-

ном введении не вызывают существенных изменений кровяного давления, пульса и дыхания.

6. Скополамин в дозе 0,5 мг, морфин — 10 мг, промедол — 20 мг у людей вызывает седативное действие. При комбинированном применении скополамина с анальгетиками группы морфина седативное действие усиливается.

7. Скополамин устраняет побочное действие морфина и промедола (рвоту, тошноту). Указанные дополнительные моменты ценны для анестезиологии.

8. Применение скополамина в дозе 0,5 мг в комбинации с анальгетиками группы морфина в клинических условиях рационально.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, В КОТОРЫХ ОТРАЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

1. «О рациональности использования скополамина при операциях». Третья Уральская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов. Ижевск, 1960, 170-171.

2. «Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакологическом освещении». Материалы IX всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961, 64-66.

3. «Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакологическом освещении (экспериментальные данные)». Труды Свердл. гос. мед. инст., вып. 35, 1962, 83-91.

4. «Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакологическом освещении (клинико-физиологическое исследование)». Труды Свердл. гос. мед. инст., вып. 35, 1962, 91-96.

НС 21335. Подписано к печати 26. IX-63 г.	
Тираж 300 экз.	Объем 1 печ. лист.
	Заказ 3457

Типография Облполиграфиздата, г. Березовский, ул. Советская, 11.