

УДК 616.24—008.4:616—07

Физико-химический метод диагностики синдрома дыхательных расстройств с помощью черной пенной пленки

Д. Эксерова, З. Лалчев, Б. Маринов, К. Огнянов

Оценка фетальной зрелости легкого определением количества легочного поверхностно-активного вещества в околоплодной жидкости (ОЖ) [5, 16, 19] проводится на практике всегда, когда ожидаются спонтанные или искусственные преждевременные роды. Этот вопрос особенно важен в случаях диабета, рН-изоиммунизации, нефропатии и в других патологических случаях при беременности. В литературе широко обсуждается важность для клиники оценки легочной зрелости, основанной на корреляции между количеством легочного поверхностно-активного вещества и гестационным возрастом, фетальной зрелостью легкого и синдромом дыхательных расстройств (СДР), развивающимся у новорожденных. Для этого используются биохимические и биофизические методы. Все они базируются на определении количества и состава легочного поверхностно-активного вещества в ОЖ как тесте для определения фетальной зрелости легкого, а также установления, развивается или нет СДР.

Биохимические методы (наиболее известный из них и дающий самые хорошие результаты — так называемый метод лецитин-сфингомиелиновое отношение — Л/С) требуют много времени и в большинстве случаев дают известный процент ложно положительных или ложно отрицательных результатов. Биофизические методы обычно позволяют непосредственно определить количество легочного поверхностно-активного вещества, требуют меньше времени и легче выполнимы [18, 24, 27]. Они позволяют определить и начало синтеза легочного поверхностно-активного вещества.

Цель настоящего исследования — получить и исследовать черные пленки из ОЖ для использования их при оценке фетальной зрелости легкого и прогноза СДР у новорожденных. Здесь мы предлагаем новую модель — черные пенные липидные бислои. Свойства пенных пленок (включительно и черных), как и методы их исследования, подробно описаны представителями болгарской физико-химической школы [6, 7, 9, 25, 26]. Последнее время достигнуты значительные успехи в теории и экспериментах по получению черных пенных бислоев. Теоретически описана и экспериментально подтверждена зависимость их устойчивости (времени жизни) и концентрации стабилизирующего их поверхностно-активного компонента. Кривая этой зависимости очень крутая и хорошо описывает теоретически выведенный механизм разрыва пенных бислоев [11—13, 22]. В тех случаях, когда последние стабилизированы липидами, эта кривая еще круче [14]. По литературным данным, однако, известно, что в ОЖ концентрация фосфолипидов, ответственных за созревание легкого плода, резко повышается за сравнительно короткий период беременности — между 32 и 34 гестационными неделями. Именно поэтому есть основание предполагать корреляцию между устойчивостью черных пенных липидов бислоев, полученных из ОЖ, и риском развития СДР у новорожденных.

Методика получения черных пенных липидных бислоев. Пробы ОЖ¹ получали перед родами с помощью амнеоцентеса или при родах с помощью катетера. Пробы ОЖ при патологической беременности, а также загрязненные кровью и меконием, не брали. Респираторный статус новорожденных определяли по методу Nobel и соавт. [20] в модификации Masson и соавт. [23]. При этом неонатологу не был известен результат лабораторного теста, полученный для каждой пробы по методу черной пенной пленки.

Л/С определяли по методу Gluck и соавт. [17]. Для реализации метода черной пленки ОЖ (1 см³) центрифугировали при 800 г в течение

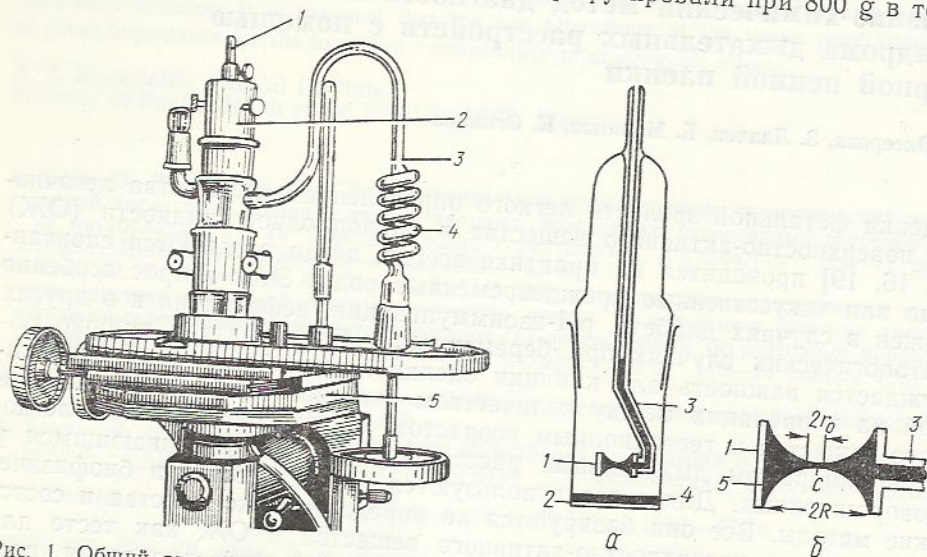


Рис. 1. Общий вид измерительной ячейки, смонтированной на столике микроскопа: 1 — наружная часть капилляра; 2 — корпус ячейки для формирования двояковогнутой капли (ДВК); 3 — контрольный термометр; 4 — поршневой насос с винтовой подачей для введения исследуемого раствора в капилляр; 5 — столик инвертированного микроскопа МВ.

Рис. 2. Ячейка (разрез) для получения и исследования пенных пленок (а) и увеличенный фрагмент ячейки (б), где происходит формирование двояковогнутой капли (ДВК): 1 — стеклянная трубка-держатель ДВК; 2 — дно ячейки; 3 — капилляр; 4 — слой исследуемого раствора; 5 — пристеночная часть ДВК; r_0 — радиус плоской части ДВК; c — центр ДВК, R — общий радиус ДВК ($2r_{пл} = \pi \cdot 10^{-2}$ см, где π составляет 1—5; $2R = 4 \cdot 10^{-1}$ см)

ние 10 мин и супернатант разбавляли в 3—4 раза этанолом так, чтобы концентрация этанола составила 47 % (объемная доля). Несколько капель раствора всасывали в стеклянный цилиндр измерительной ячейки (рис. 1). Температуру раствора доводили до постоянной выдерживанием раствора при 25 °С в течение 15 мин. Измерительная ячейка помещена над микроскопом с отраженным светом (рис. 2).

Результаты применения метода «черных пленок» в диагностике СДР. Наблюдение за пенной пленкой в используемом варианте подробно описано ранее [25, 26]. При наблюдении с помощью микроскопа за образовавшейся пенной пленкой мы установили, что в условиях, предписываемых методом, существует надежная корреляция между развитием пенной пленки и развитием СДР у новорожденных. Если пенная пленка не рвется, а переходит в так называемую черную пенную пленку [6, 7, 9] — это, как мы считаем, признак фетальной зрелости легкого [14]. Таким образом, образование черной пенной пленки из ОЖ указывает на фетальную зрелость легкого, а соответствующий разрыв пенной пленки — на риск развития СДР.

Как видно из табл. 1, во всех 166 случаях образования черных пенных пленок новорожденные показали нормальный респираторный статус (без констатированного СДР), что в рамках этого исследования

¹ Пробы ОЖ для исследований брали в Институте по акушерству и гинекологии Медицинской Академии (София).

означает 100 %-ную достоверность положительного результата теста. В 44 случаях наблюдали разрыв пенных пленок из ОЖ, что должно указывать на развитие СДР. Однако СДР был констатирован в 37 случаях (из этих 44). Семь проб, не давших черные пенные пленки, в случаях, когда у новорожденных не развился СДР, были между 29 и 35 гестационными неделями. Это дает около 84 % диагностической достоверности отрицательных результатов теста в рамках исследования.

Кроме прямой корреляции результатов теста с клиническими, мы исследовали косвенную корреляцию результатов (табл. 2), полученных разными методами. Было получено 82 пробы с Л/С выше 2,0, из которых 76 дали черную пенную пленку, а 6 разорвались. В пяти из последних шести случаев у новорожденных развился респираторный синдром дыхательных расстройств и один — ложный отрицательный результат. Во всех 76 случаях с Л/С выше 2 и образовавшейся черной пенной пленкой у новорожденных не развился респираторный дистресс-синдром. Из 18 случаев с Л/С между 1,5 и 2,0 черная пенная пленка дала семь отрицательных и 11 положительных результатов. Соответственно в шести из этих семи отрицательных результатов теста у новорожденных развился респираторный дистресс-синдром. В 26 случаях с $Л/С \leq 1,5$ (15 из них — от аборт) метод черной пенной пленки соответственно дал правильные результаты. В этой области только в одном случае образовалась черная пенная пленка и у новорожденного не развился СДР. Как показывают результаты, приведенные в табл. 2, в промежуточной области с Л/С от 1,5 до 2,0, где, как известно, этот метод не дает удовлетворительных результатов, метод черной пенной пленки дает очень хорошую достоверность результатов. В других 2 областях его способность прогнозировать СДР такая же, как и у Л/С метода. Результаты, приведенные в табл. 2, кроме того, указывают на существование статистически различимой разности ($P < 0,001$ по тесту Стьюдента) между отношением Л/С в группе из 38 отрицательных результатов теста (Л/С составляет $1,2 \pm 0,26$) и в группе из 88 положительных результатов теста (Л/С составляет $3,64 \pm 1,10$).

Таблица 1. Прямая корреляция между результатами тестов и клиническими результатами

Число проб ОЖ	Клинический результат		Результат теста		Достоверность результата теста	
	СДР	Нормальный респираторный статус	Разрыв пен- ной пленки	Образование черной пенной пленки	Ложно отри- цательные случаи	Ложно поло- жительные случаи
210	37	173	44	166	7	0

Физико-химический механизм образования черной пенной пленки, используемой для диагностики СДР. В наших предыдущих работах разрыв бислойных пленок — черных ньютоновых пенных пленок (НПП), или бислойных липидных мембран (БЛМ), рассматривался как процесс зародышеобразования новой фазы — дыр (или пор) в двухмерной системе, флуктуационное образование которых проанализировано с помощью двухмерной решеточной модели.

Таблица 2. Корреляция результатов, полученных по методу черной пенной пленки с результатами, полученными по методу Л/С

Л/С	Число проб ОЖ	Клинический результат		Результат теста	
		СДР	Нормальный респираторный статус	Разрыв пенной пленки	Образование черной пенной пленки
$> 2,0$	82	5	77	6	76
$1,6-2,0$	18	6	12	7	11
$\leq 1,5$	26	25	1	25	1

Среднее время жизни τ , характеризующее устойчивость бислойной пленки, значительно зависит от концентрации C_1 (моль/дм³) мономерного поверхностно-активного вещества или липида в жидкой фазе, окружающей пленку, и описывается формулой

$$\tau = A \exp [B / \ln (C_e / C_1)]. \quad (1)$$

Здесь константа B пропорциональна работе, необходимой для образования зародышевых дыр в пленке: C_e (моль/дм³) — значение C_1 , при котором существует термодинамическое равновесие между бислойной

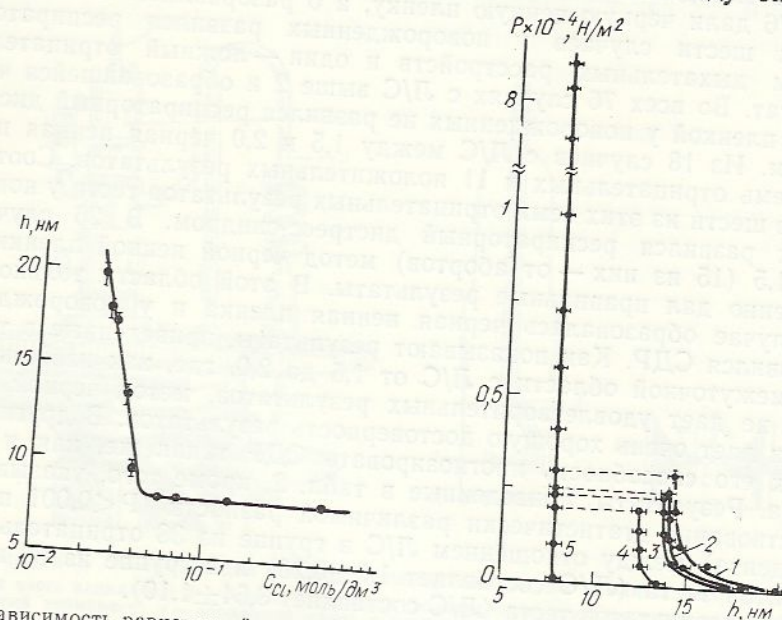


Рис. 3. Зависимость равновесной толщины (h) пенных пленок от объемной концентрации лецитина C_{el} при разбавлении околоплодной жидкости 47 %-ным этанолом ($r_{пл} = 2 \cdot 10^{-2}$; (T составляет 25°C , $P = 29 \text{ Н/м}^2$, $C^{ФХ}$ — концентрация фосфотидилхолина — 15 мкг/см^3).

Рис. 4. Изотермы раскливающего давления (P) для пенных пленок околоплодной жидкости ($r_{пл} = 2 \cdot 10^{-2} \text{ см}$), содержащих 47 % этанола; (T составляет 25°C , $C^{ФХ} = 15 \text{ мкг/см}^3$ и $C_{el} = 2,26$ (кривая 1); 2,55 (кривая 2); 2,69 (кривая 3); 3,33 (кривая 4) и от 5,00 до 50,0 (кривая 5).

пленкой и пленкой с достаточно большой дыркой в ней. Множитель A (с) связан с кинетикой нарастания дырки и практически не зависит от C_1 . Уравнение (1) проверено экспериментально для пленок, полученных из водных растворов поверхностно-активного вещества. При достаточно низких концентрациях τ сильно уменьшается и образование пленок можно наблюдать только с определенной вероятностью W (C_1), зависящей от времени разделения (t_r) измерительной аппаратуры. W определяется как отношение числа опытов, в которых наблюдается образование черной ньютоновой пенной пленки — к общему числу поставленных опытов. Для $W(C_1)$ найдена формула

$$W = \exp - [t_r / \tau (C_1)], \quad (2)$$

где W составляет от 0 до 1. При $W=1$ всегда получаются черные пенные пленки, что и есть в сущности случай, приведенные в табл. 1 и 2, где вероятность наблюдения таких пленок составляет 100 %, что прогнозирует нормальный респираторный статус. При $W=0$ черных пенных пленок не наблюдается, так как пенные пленки разрываются при определенной критической толщине перед переходом в черные пленки, и это отражено в табл. 1 и 2, прогнозирующих развитие СДР у новорожденных.

Для использования теории стабильности и $\tau(C_i)$ и $W(C_i)$ -зависимостей соответственно черные пенные пленки из ОЖ должны быть бислойными. Проверка этого сделана посредством измерений и определения зависимости 1) равновесной толщины пленки h от концентрации C_{el} электролита и 2) h от существующего внешнего давления $P = P_{el} + P_{vw}$ (P — расклинивающее давление пленки, P_{el} — электростатическая составляющая расклинивающего давления, P_{vw} — компонент Ван-дер-Ваальса расклинивающего давления).

При измерении толщины микроскопических пенных пленок использовали микроинтерферометрический метод [25, 26], позволяющий измерять толщину пленки h с точностью до $\pm 0,2$ нм; h — эквивалентная толщина, коэффициент преломления которой равен коэффициенту преломления раствора. На рис. 3 показана измеренная (C_{el})-зависимость для раствора ОЖ, содержащего 47 % этилового спирта, при $r_{пл}$, составляющем $2 \cdot 10^{-2}$ см, и постоянном капиллярном давлении $P = 290$ Па. Каждая точка кривой получена в результате 3—6 измерений. С увеличением C_{el} толщина h уменьшается, и при $C_{el} = 5,34 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³ наблюдаются черные пятна, которые, расширяясь, сливаются, образуя черную пленку толщиной ≈ 8 нм, не изменяющейся при дальнейшем повышении C_{el} .

Для исследования изотерм расклинивающего давления использовали метод образования пленки в специально сконструированной для этой цели пористой пластинке [8]. На рис. 4 показана зависимость $P(h)$ для проб ОЖ (35—40 гестационных недель). После начального плавного уменьшения h приблизительно до 14 нм наблюдается образование черных пятен в пленке, которые постепенно ее заполняют до получения 8-миллиметровой черной пленки, т. е. расчетной толщины по кривой $h(C_{el})$ (см. рис. 3). На изотермах для различных C_{el} переход к $h \approx 8$ нм варьирует от значений P 200 до — 300 Па (показано пунктиром на рис. 4). При дальнейшем изменении P толщина h не меняется до самого высокого измеренного давления — $9 \cdot 10^4$ Н/м. Для $C_{el} > 5 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³ толщина h не изменяется с увеличением P и всегда сохраняет значение 8 нм (кривая 5).

Таким образом, изменяя толщину пенной липидной пленки посредством изменения концентрации электролита или внешнего давления, достигаем одно и то же ее значение — около 8 нм. Эта эквивалентная водная толщина $\leftrightarrow$, пересчитанная по отношению к трехслойной модели, соответствует реальной толщине около 5,5 — 6,0 нм, что приблизительно равно толщине бислоя молекул лецитина.

Для использования теории устойчивости бислойных липидных пенных пленок очень важно знать мономерную липидную концентрацию C_i в растворе. Движущей силой процесса зародышеобразования дыр является пересыщение ($\Delta\mu$), описываемое

$$\Delta\mu = kT \ln(C_e/C_i). \quad (3)$$

Для изменения $\Delta\mu$ при изменении тотальной концентрации C липида необходимо, чтобы C_i изменялось одновременно с C . Israelashvili и сотр. [21] показали, что для цилиндрических мицелл (какие и существуют в растворах ОЖ) C (моль/дм³) и C_i (моль/дм³) связаны в уравнении

$$C = C_i / (1 - C_i/C_m)^2, \quad (4)$$

где C_m (моль/дм³) — критическая концентрация мицеллообразования (ККМ). Эта формула действительна при условии, что химический потенциал липидной молекулы в мицелле понижается обратно пропорционально числу молекул в ней даже в самой маленькой мицелле из двух липидных молекул. Анализ формулы (4) показывает, что отношение C_i/C_m , как функция отношения C/C_m , нарастает не только до $C = C_m$, но и после этого, т. е. мономерная концентрация C_i нарастает и при $C > C_m$. Это значит, что экспериментально измеряемый параметр W в методе диагностирования СДР будет зависеть от тотальной концентра-

ции C липидов в ОЖ и при $C > C_m$ (через C_1). В принципе повышение C_1 от C и до C_m в силе и для мицелл других форм (сферических, ламеллярных и пр.), которые могут существовать в ОЖ [8].

Зависимость $W(C)$ исследована для проб ОЖ между 28 и 42 гестационными неделями. Так как содержание протеинов и фосфолипидов в ОЖ в этот период нарастает, такой подбор проб обеспечивает различное количество избытка компонента (или компонентов), из которых образуется липидный пенный бислой, по отношению к определенной минимальной концентрации, необходимой для 100 %-ного наблюдения

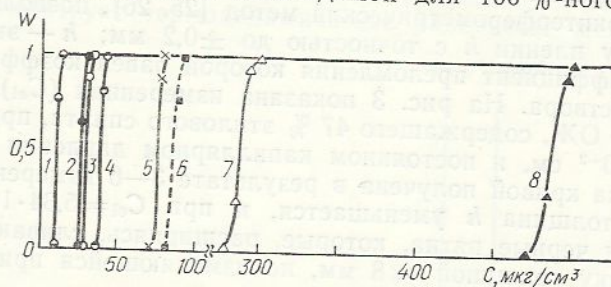


Рис. 5. Зависимость вероятности образования черной пенной пленки от концентрации (C) в околоплодной жидкости, содержащей 47 % этанола при T , составляющей 25 °C и C_{el} — $7 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³.
1 — ОЖ (по отношению к Ф); 2 — ФГ; 3 — ЯЛ; 4 — ДПЛ; 5 — ФИ и 6 — СФ.

черной пленки. Поэтому мы разбавляем (увеличивая разбавление) каждую из проб ОЖ по отношению к поверхностно-активному веществу в них, сохраняя постоянной концентрацию этанола (47 %) и C_{el} ($7 \cdot 10^{-2}$ моль/дм³) до тех пор, пока не найдем наибольшее разбавление, позволяющее со 100 %-ной вероятностью наблюдать липидный пенный бислой. Это разбавление называем пороговым. При таком разбавлении проводится биохимический анализ проб на содержание протеинов и фосфолипидов в них. Результаты показывают, что из всех компонентов ОЖ липидная черная пленка образуется именно из фосфатидилхолинов (ФХ) и что пороговая (т. е. минимальная для образования пленки) концентрация ($C^{ФХ}$) составляет 13,3 мкг/см³. Следовательно, при $C^{ФХ}$ 13,3 мкг/см³ всегда наблюдается черный липидный бислой, независимо от вариаций содержания остальных фосфолипидов в ОЖ. На рис. 5 показана зависимость W от концентрации $C^{ФХ}$ в ОЖ для 10 проб ОЖ. Зависимости, определенные для некоторых индивидуальных, поступающих в продажу, препаратов фосфолипидов, входящих в состав ОЖ, также показаны на рис. 5. Как это видно, кривая их зависимости имеет очень крутой ход, что и следовало ожидать в соответствии с теорией и пороговыми концентрациями C_t (для ФГ — фосфотидил-глицерола, ЯЛ — яичного лецитина, ДПЛ — дипальмитол-лецитина, ФИ — фосфатидил-инотизола и СФ — сфингомиелина 30, 33, 80, 300 и 500 мкг/см³ соответственно). Сравнение этих пороговых концентраций (C_t) с пороговой концентрацией ФХ в ОЖ ($C^{ФХ}$) показывает (см. рис. 5), что C_t только ФГ, ЯЛ и ДПЛ близки $C^{ФХ}$. Однако, по данным биохимического анализа, максимальная массовая концентрация ФГ, ФИ и СФ в ОЖ на порядок ниже пороговой тех же фосфолипидов, позволяющей наблюдать их липидный бислой. И только C_t ЯЛ и ДПЛ можно рассматривать как близкие к $C^{ФХ}$ в ОЖ. Совпадение сравниваемых значений удовлетворительно, если принять во внимание, что они определены для ФХ в ОЖ, где ФХ — смесь насыщенных и ненасыщенных фосфолипидов с углеводородными цепями различной длины, и для имеющихся в продаже ДПЛ и ЯЛ, содержащих только насыщенные и смесь насыщенных и ненасыщенных углеводных цепей соответственно.

Следовательно, подтверждается сделанный ранее вывод, что черные липидные бислой, полученные из ОЖ и наблюдаемые с вероятностью $W=1$, т. е. отвечающие нормальному респираторному статусу новорожденных, состоят преимущественно из фосфатидилхолинов ОЖ.

Это согласуется с общепринятым мнением об исключительной важности фосфатидилхолинов (лецитина) для образования поверхностного монослоя [21, 23, 28] в легких млекопитающих. Точное определение зависимости порогового разбавления от срока беременности в большинстве случаев позволит улучшить метод определения фетальной зрелости легкого и дать ей оценку по мере зрелости. В заключение следует отметить, что хорошая корреляция между разрывом пенных пленок ОЖ и развитием СДР у новорожденных, а также наблюдаемыми черными липидными бислоями ОЖ и нормальным респираторным статусом позволяет сделать вывод, что образование (или нет) черных липидных бислоев ОЖ можно использовать в качестве нового диагностического метода оценки фетальной зрелости легкого. Метод этот быстр, прост в исполнении, требует небольшого объема ОЖ и дает высокую достоверность результатов для проб зрелой и незрелой ОЖ (см. табл. 1). Метод также хорошо согласуется с широко используемым в больницах Л/С-методом (см. табл. 2).

Кроме того, на основе пороговой концентрации C_t фосфатидилхолинов в ОЖ (имеющих особенно важное значение для нормального респираторного статуса) и разбавления ОЖ, разграничивающего пробы зрелой ОЖ от незрелой, можно определить по методу черного бислоя меру функциональной (*in vivo*) зрелости лецитина в ОЖ. По литературным данным она должна составлять 20—125 мкг/см³ (например, [29, 30]). Концентрация полученного нами *in vivo* зрелого лецитина составляет $46 \text{ мкг/см}^3 \pm 7 \text{ мкг/см}^3$.

Хорошее качество совпадения между концентрацией лецитина *in vivo* определяемой по нормальному респираторному статусу и концентрацией, определяемой по методу черной пенной пленки, позволяет сделать вывод, что черные пенные липидные бислои с успехом можно рассматривать как модель для исследования легочной недостаточности поверхностно-активного вещества и связанных с этой недостаточностью легочных заболеваний, что может служить отправной точкой дальнейших исследований.

A PHYSICOCHEMICAL METHOD OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DIAGNOSIS BY A BLACK FOAMY PELLICLE

D. Ekserova, Z. Lalchev, B. Marinov, K. Ognyanov

A new physicochemical method for investigating surfactants of the amniotic fluid (AF) based on determination of the ability to form black foamy pellicle (BFP) has been created to define the maturity of the human fetal lung and to estimate risk-factors for development of the new-born respiratory distress-syndrome (RDS). It is shown for the first time that these BFP are bilayered and their behaviour is determined by the lecithin-volume concentration in AF and by the properties of lecithin molecules on the water-air interface. This method is tested under clinical conditions for predicting the development of the new-born RDS in above 200 cases. The method is characterized by high reliability of results confirmed by the comparative investigations of 126 amniotic fluid samples both by the suggested and traditional lecithin-sphingomyelin method.

Institute of Physical Chemistry, Academy of Sciences
of the People's Republic of Bulgaria

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Физиологическая роль поверхностно-активных веществ легких // Физиол. журн.—1979.—25, № 4.—С. 456—465.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—160 с.
3. Ерохин В., Филиппенко Л. Мембрана, живущая вне клетки // Природа.—1981.—10.—С. 32—39.
4. Amenta J., Silverman J. Amniotic fluid lecithin, phosphatidylglycerol, L/S ratio, and foam stability test in predicting respiratory distress in the newborn // Amer. J. Clin. Pathol.—1983.—79.—P. 52—64.
5. Clementson J. A., Platzker A. C. G., Tierney D. T. et al. Assessment of the risk of the respiratory-distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid // N. Engl. J. Med.—1972.—286, N 20.—P. 1077—1081.

6. *Exerowa D.* Effect of adsorption, ionic strength and pH on the potential of the diffuse electric layer // *Ibid.*—1969.—232, N 1.—P. 703—710.
7. *Ексерова Д., Податиканов Д.* Переход на първични във вторични черни пенни филми // *Годишник на Соф. унив., Хим. фак.*, 1970/71, 65.—P. 237—250.
8. *Exerowa D., Scheludko A.* Porous plate method for studying microscopic foam and emulsion films // *Comp. Rend. Acad. Bulgare Sci.*—1971.—24, N 1.—P. 47—50.
9. *Exerowa D., Zacharieva M., Cohen R., Platikanov D.* Dependence of the equilibrium thickness and double layer potential of foam films on the surfactant concentration // *Colloid Polym. Sci.*—1979.—257.—P. 1089—1098.
10. *Exerowa D., Nikolov A., Zacharieva M.* Common black and newton film formation // *J. Colloid Interface Sci.*—1981.—81, N 2.—P. 419—429.
11. *Exerowa D., Kashchiev D., Balinov B.* Lattice model of bilayer films rupture by hole formation // *Microscopic aspects of adhesion and lubrication.*—Amsterdam, 1982.—P. 107—117.
12. *Exerowa D., Balinov B., Kashchiev D.* Nucleation mechanism of rupture of newtonian black films. II. Experimental Study // *Ibid.*—1983.—94, N 1.—P. 45—53.
13. *Exerowa D., Balinov B., Nikolova A., Kashchiev D.* On the probability for observation of newtonian black film in foam film // *J. Colloid Interface Sci.*—1983.—95, N 1.—P. 289—291.
14. *Exerowa D., Lalchev Z., Kashchiev D.* Stability of foam lipid bilayers of amniotic fluid // *Colloids and Surfaces.*—1984.—10.—P. 113—121.
15. *Freer D., Statland B.* Measurement of amniotic fluid surfactant // *Clin. Chem.*—1981.—27.—P. 1629—1641.
16. *Gluck L., Kulovich M. V.* Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*—1973.—115, N 4.—P. 539—546.
17. *Gluck L., Kulovich M. V., Borer R. C. et al.* The diagnosis of respiratory distress syndrome (RDS) by amniocentesis // *Ibid.*—1971.—109, N 3.—P. 440—445.
18. *Golde S., Mosley G.* A blind comparison study of the lung phospholipid profile, fluorescence microviscosimetry and the lecithin-sphingomyelin ratio // *Ibid.*—1980.—136.—P. 222—228.
19. *Hallman M., Kulovich M. V., Kirkpatrick E. et al.* Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity // *Ibid.*—1976.—125, N 5.—P. 613—617.
20. *Hobel C. J., Hyvarinen W. O. M. A., Emmanouilides G. C. et al.* Early versus late treatment of neonatal acidosis in low-birth-weight infants. Relation to respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.*—1972.—81, N 6.—P. 1178—1187.
21. *Israelachvili J., Mitchell D., Ninham B.* Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II.*—1976.—72.—P. 1525—1568.
22. *Kashchiev D., Exerowa D.* Nucleation mechanism of rupture of newtonian black films. I. Theory // *Ibid.*—1980.—77, N 2.—P. 501—511.
23. *Masson D., Diedrich K., Rehm G. et al.* Die messung der oberflächenspannung im fruchtwasser als einfache methode zur bestimmung der fetalen lungenreife // *Geburtsh. n. Frauenheilk.*—1977.—37, N 1.—P. 57—63.
24. *O'Brien W. F., Cefalo R. C.* Clinical applicability of amniotic fluid tests for fetal pulmonary maturity // *Ibid.*—1980.—135, N 1.—P. 135—144.
25. *Scheludko A.* Thin liquid films // *Adv. Colloid Interface Sci.*—1967.—1.—P. 391—464.
26. *Scheludko A., Exerowa D.* Über den elektrostatischen und van der Waalsschen zusätzlichen Druck in wässrigen Schaumfilmen // *Kolloid — Zeit.*—1960.—168, N 1.—P. 24—28.
27. *Shinitzky M., Goldfischer A., Bruck A. et al.* A new method for assessment of fetal lung maturity // *Brit. J. Obstet. Gynecol.*—1976.—83.—P. 838—844.
28. *Schürch S., Goerke J., Clements J.* Surface tension of lung extracts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1976.—73.—P. 4698—4702.

Ин-т физ. химии АН БНР, София

Поступила 22.03.85

УДК 612.21.001.572

Анализ процесса форсированного выдоха при различных способах его регистрации на основе параметра постоянной времени

Л. А. Иванов, В. А. Лопата

В функциональной диагностике легких особое место занимает исследование форсированного выдоха, позволяющее получить важнейшую информацию о механических свойствах дыхательной системы. Обработка