

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 4, 2009 г.

Обзоры

3 Г.М.Мамедов
"Малые" дозы радиации как фактор,
действующий на иммунную систему

Оригинальные статьи

8 Д.Г.Джавадова
Тестирование микроделеций на Y-хромосоме у
пациентов с различными нарушениями
сперматогенеза

10 Р.А.Ахмедов, К.Т.Насибов, А.Н.Талыбзаде, Н.Устун
Эпидемиологическая значимость
дифференциальной диагностики гепатитов
вирусной и иерсиниозной этиологии

14 А.У.Тулегенова, Т.С.Абрамова
Сравнительная оценка лекартвенных препаратов
нифедипина на рынке Республики Казахстан и
национальные требования к их качеству

18 С.М.Курбанова, М.К.Мамедов
Субпопуляции лимфоцитов и аутоантитела у
больных ревматоидным артритом и
репродуктивными герпесвирусными инфекциями

20 Н.Ю.Мамедова
Физические методы лечения и потребность в
них в системе восстановительного лечения

25 С.С.Джафарова
Состояние биоценоза кишечника у детей
грудного возраста с вторичной лактазной
недостаточностью при ротавирусной инфекции

27 Э.Р.Мусаев
Содержание цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в
смешанной слюне у женщин в менопаузе после
консервативного лечения воспалительных
заболеваний пародонта

Краткие сообщения

30 С.М.Ибрагимова
Современные особенности динамики и
территориального распределения
сибиреязвенной болезни среди людей по
Азербайджану в период 1999-2008 годы

32 А.Э.Дадашева, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева
Показатели иммунологически обусловленной
резистентности у лиц с субклинической ВИЧ-
инфекцией, инфицированных и не и
инфицированных вирусами гепатитов В и С

История биомедицины

35 Михаил Петрович Чумаков - жизнь
отданная науке и людям

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 4, 2009

Reviews

3 G.Mamedov
Low doses of radiation as a factor acting to
immune system

Original articles

8 D.Javadova
The testing of microdeletings on Y-chromosome
beside patients with different breaches of sper-
matogenesis

10 R.Akhmedov, K.Nasibov, A.Talibzadeh, N.Ustun
Epidemiological significance of differentiate diag-
nostics of viral and yersiniosis etiology hepatitis

14 A.Tulegenova, T.Abramova
The comparative analysis of medicinal products of
nifedipine in the market of Kazakhstan Republic and
national requirements to their quality

18 S.Kourbanova, M.Mamedov
Lymphocytes subpopulation and autoantibodies at
rheumatoid arthritis patients with reproductive
herpesviral infection

20 N.Mamedova
Physical methods of treatment and its needs in
the system of rehabilitation treatment

25 S.Jafarova
Condition biocenoses of intestines at infants at
secondary lactase deficiency with rotavirus infec-
tions

27 E.R.Musayev
The contents cytokines IL-1 β and IL-4 in the
mixed saliva of women during menopause after
conservative treatment of inflammatory diseases
of parodont

Brief communications

30 S.Ibragimova
Modern particularities of dynamics and territorial
distribution of anthrax disease amongst people
on Azerbaijan at period since 1999-2008

32 A.Dadasheva, A.Kadyrova, A.Guliyeva
Parameters of the immunologically-mediated
resistance at persons with subclinic HIV-infection
infected and non-infected with hepatitis B and C
viruses

History of biomedicine

35 Mikhail Petrovich Chumakov - the life devot-
ed to a science and people

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

"Малые" дозы радиации как фактор, действующий на иммунную систему

Г.М.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Способность высоких доз радиации оказывать быстро развивающееся патогенное воздействие на иммунную систему (ИС) и индуцировать развитие ее дисфункций, так или иначе, проявляющихся в форме резкого повышения частоты развития у человека и животных инфекционных заболеваний и риска возникновения злокачественных опухолей (ЗО) и лейкозов (ЛЗ) была доказана более полувека назад [6, 10, 18].

Между тем, люди и животные несравненно чаще подвергаются воздействию именно низких доз ИИ, а последствия такого воздействия на важнейшие функциональные системы их организма и, в том числе, ИС, до сих пор изучены далеко не в полной мере и пока не дают веских оснований для вынесения определенного суждения о степени опасности облучения низкодозными ИИ для здоровья вообще и в отношении ИС, в частности.

Последнее обстоятельство побудило нас специально рассмотреть круг вопросов, непосредственно касающихся особенностей действия низких доз ИИ на ИС, как таковую и представить существующие точки зрения по этим вопросам.

Преследуя эти задачи, в первую очередь, необходимо отметить, что появление и развитие живых организмов на Земле происходило в условиях непрерывного воздействия на них естественной радиации - считается, что в свое время она сыграла позитивную роль в стимуляции прогрессивной эволюции биосферы. Выступая в роли мощного мутагенного фактора, радиация обеспечила непрерывный процесс генотипической изменчивости и появление новых вариантов биологических видов, из которых естественный отбор сохранял лишь те особи, которые фенотипически отличались наибольшей резистентностью к действию радиации - фактора, инициировавшего сам мутационный процесс [17].

В итоге, в процессе смены многих поколений живые объекты обрели способность противостоять мутагенному и иному патогенному действию естественной радиации, интенсивность которой принимается равной, так называемому "естественному радиационному фону" (ЕРФ) и формируемому двумя компонентами - примерно на 80% ИИ, испускаемым радионуклидами, находящимися в земной коре, а на 20% - космическим излучением, достигающим поверхности планеты [24].

Тот факт, что радиация, по интенсивности не

превышающая ЕРФ, и сегодня остается одним из постоянно действующих на все живые организмы факторов окружающей среды дает основания полагать, что естественная радиация не выступает в качестве реально значимого патогенного фактора. Действительно, поскольку прямые данные о патогенном действии радиации, постоянно получаемой населением Земли в повседневной жизни, все еще отсутствуют, а экспонирование, на протяжении всей жизни людей не нарушает их жизнедеятельности и размножения, логично полагать, что действие на человека ИИ, обусловленного ЕРФ, также не должно считаться реально значимым патогенным фактором [1, 3].

В то же время, нет сомнений в том, что обусловленное ЕРФ ИИ оказывает на живые организмы, как минимум, мутагенное действие и среди индуцированных им мутаций могут быть и вредные для организма. Это вынуждает признать, что действие ИИ на уровне ЕРФ все же может быть патогенным, хотя вероятность реализации такого действия достаточно низка - реальная опасность появления фенотипически выраженных генетических дефектов появляется лишь при действии ИИ в дозах, превышающих уровень ЕРФ [2, 5, 8, 19].

В этом отношении важное значение приобретает то, что начавшееся в прошлом веке расширение сферы использования техногенных источников ИИ привело к формированию достаточно многочисленных групп населения, регулярно подвергающихся воздействию ИИ в дозах, превышающих ЕРФ, а в ходе многолетних наблюдений за ними было установлено две группы фактов, не находящихся приемлемой трактовки в рамках единой концепции.

С одной стороны, было ясно, что региональное повышение ЕРФ может привести к серьезным биологическим последствиям и, в том числе, для человека - облучение, превышающее уровень ЕРФ способно вызывать заболевания. Это означало, что любое дополнительное (по отношению к существующему ЕРФ) радиационное воздействие ИИ должно быть признано потенциально вредным для живых организмов [15].

С другой стороны, такое воздействие далеко не во всех случаях приводило к обнаруживаемому существующими методами нарушению их здоровья, а при действии доз ИИ, лишь незначительно превышавших ЕРФ, патогенный эффект мог вообще не проя-

виться или проявиться спустя многие годы и, даже, десятилетия [16, 20, 26].

Именно подобная неоднозначность фактов уже к середине второй половины XX века привела к формированию эмпирического представления о, так называемых, "малых" дозах (МД) ИИ, которыми первоначально считали такие дозы ИИ, действие которых на организм не приводило к развитию клинически очерченных патологических изменений и обнаруживаемых сдвигов в гомеостазе.

Особо отметим, что с того времени вопросы как о величине МД (диапазон МД неоднократно пересматривался), так и об их возможной роли как потенциально патогенного для человека фактора, остается предметом дискуссий, а изучение действия МД ИИ на организм живых существ по-прежнему составляет содержание одного из важных разделов не только радиобиологии, но и радиационной медицины.

Чтобы рассмотреть известные ныне особенности действия МД ИИ, следует прежде вспомнить о том, что эффекты воздействия ИИ на живые объекты принято разделять на 2 типа: генетические (или стохастические) эффекты и эпигенетические эффекты, чаще именуемые детерминированными или соматическими. Стохастические (случайные) эффекты, реализуемые только в отношении генетического аппарата клеток (их ДНК), могут возникать при любых дозах облучения и носят беспороговый характер, когда увеличение дозы ИИ повышает не тяжесть этих эффектов, а вероятность их появления не только в самих клетках, но и, главным образом, в их потомстве.

Детерминированные эффекты реализуются в отношении клеточных структур и возникают когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором заметно нарушаются функции пораженных органов. Будучи зависимы от дозы ИИ, они называются пороговыми.

Заметим, что еще с раннего периода формирования представления о МД ИИ считалось, что они способны оказывать лишь мутагенное действие и вызывать, соответственно, только стохастические эффекты. Последние могут проявляться не только в отсроченном на годы повышении частоты злокачественных опухолей и, особенно лейкозов, но и в форме возникновения генетических аномалий, к которым относятся хромосомные aberrации и генные мутации. Кроме того, в середине 90-х гг XX в было установлено, что проявлением стохастического действия МД ИИ может стать и "радиационно индуцированная нестабильность генома", которая заключается в возникновении множественных генетических нарушений неклонального характера у большинства клеток, облученных МД [7].

Вместе с тем, в ходе изучения последствий воздействия МД ИИ на биологические объекты выяснилось, что в некоторых случаях они все же могут оказывать не только стохастическое, но и детерми-

нированное действие и, соответственно, вызывать развитие соматических эффектов и, в том числе, способных становиться причиной различных соматических заболеваний [2, 17].

В частности, документировано развитие связанных с воздействием МД радиации прямых и косвенных признаков дисфункции нескольких разных структурно-функциональных систем организма. Наиболее важными из них, по-видимому, являются обусловленные МД дисфункции нервной и иммунной систем, значение которых в жизнедеятельности организма на более велико.

Эти данные указывали на то, что хотя частота детерминированных поражений, вызванных МД ИИ несравненно ниже таковой в случае облучения более высокими дозами ИИ, возможное патогенное действие МД ИИ нуждается в специальном исследовании.

Поэтому на современном этапе научная разработка проблемы МД ИИ ведется в двух направлениях, первое из которых связано с исследованием значения стохастических эффектов МД, а второе - с изучением детерминированных эффектов МД и их возможных последствий [13, 14].

Однако, объективная оценка реальной роли МД ИИ в качестве патогенного фактора представляет собой весьма непростую научную задачу, решение которой сопряжено с целым рядом трудностей не только методологического, но и теоретического характера.

Прежде всего, эти исследования направлены на определение того, насколько дополнительное (по отношению к ЕРФ) облучение должно превысить уровень ЕРФ, чтобы обрести реально значимую патогенность для человека. Однако, до сих нет как единой трактовки самого понятия МД, так и четкого представления об их диапазоне.

Не вдаваясь в ранее затронутые нами детали такой трактовки, отметим лишь то, что большинство исследователей из стран СНГ полагает, что "малыми" можно считать дозы до 0,5-1,0 Гр [7, 11, 17]. Однако, эксперты ряда международных организаций за последние годы высказали более категоричное мнение о том, что МД следует считать дозы только до 0,2 Гр [25, 27, 31, 33].

Кроме того, патологические процессы, потенциально обусловленные МД ИИ, как правило, проявляются спустя много лет после облучения, а их достоверная идентификация затрудняется из-за необходимости убедительного доказательства того, что они вызваны действием радиации, а не другими факторами, которые могли действовать на организм на протяжении длительного периода наблюдения.

К тому же, воздействие МД далеко не во всех случаях приводит к развитию тех или иных патологических процессов, а взаимосвязь последних с воздействием ИИ закономерно проявляется лишь на популяционном уровне. Поэтому, для их выявления в наблюдение приходится вовлекать значительное число людей, подвергшихся воздействию МД, что сильно затрудняет

стандартизацию таких наблюдений [22, 24].

Надо заметить и то, что полученные в экспериментах на животных данные не могут быть прямо "перенесены" на человека, а их экстраполяция всегда чревата риском искажений трактовки связи выявленных феноменов и их возможных последствий.

И, наконец, биологическое действие МД ИИ, особенно "растянутое" во времени, имеет ряд отличий от более высоких доз ИИ в отношении как механизмов действия, так и наблюдаемых эффектов. Поэтому, оценивая это действие МД, приходится иметь ввиду две особенности такого действия [8, 13].

Во-первых, если в диапазоне "патогенных" доз выявляется линейная зависимость "доза-эффект", то по мере уменьшения дозы ИИ такая зависимость все больше отличается от линейной и приобретает сложную полимодальную форму, а регистрируемые феномены нередко оказываются парадоксальными. Во-вторых, при увеличении доз ИИ от очень низких доз к более высоким может изменяться и сам характер биологических эффектов радиации.

Так, при облучении МД и, особенно, по интенсивности граничащими с ЕРФ, может выявиться их стимулирующее действие на метаболические процессы и различные проявления жизнедеятельности клеток и организмов. Это, так называемый, "радиационный гормезис", проявляющийся в отношении детерминированных эффектов ИИ, но до сих пор не документирован в отношении мутагенного эффекта МД ИИ [9, 29].

Из последнего закономерно вытекает вывод о том, что эффекты действия МД радиации на организм животных и человека могут быть как неблагоприятными (мутации и нестабильность генома), так и внешне благоприятными (гормезис).

Однако, до сих пор остается не определенным тот предел, который количественно "разделяет" позитивное и негативное для живых организмов действие ИИ и, главное, та "нижняя" граница диапазона, отделяющая МД от ЕРФ, который по общему признанию не вызывает реального увеличения частоты развития заболеваний, потенциально связанных с воздействием ИИ.

Итак, из изложенных выше данных становится ясным, что проблема влияния МД на показатели здоровья человека в настоящее время все еще не может считаться окончательно разрешенной. Учитывая же, что ИС отличается исключительным значением в обеспечении жизнедеятельности организма, можно считать, что исследование характера влияния МД на ИС и, в частности, на показатели приобретенного и врожденного иммунитета, остается весьма, но далеко не в полной мере, изученной научной проблемой.

Как известно, костный мозг, как центральный орган ИИ, относится, вместе с гонадами, к числу систем, наиболее чувствительных к действию ИИ. Это позволяет полагать, что даже МД ИИ должны, так или иначе, оказывать воздействие в первую очередь, на ИС.

Оценивая а priori вероятный характер такого воздействия, надо, в первую очередь, отметить, что из установленных еще в XX в количественных закономерностей, характеризующих изменения функций ИС под действием ИИ, наиболее существенными в обсуждаемом контексте, на наш взгляд, являются лишь три.

Во-первых, большинство эффектов, формируемых ИС в ответ на ИИ носит дозозависимый характер, причем высокие дозы ИИ вызывают угнетение, а низкие дозы ИИ, напротив, стимуляцию процессов, лежащих в основе проявления этих эффектов. Во-вторых, развитие этих эффектов при действии сублетальных доз ИИ отличается "фазовым" характером - первоначально отмечается умеренная и кратковременная стимуляция, сменяющаяся затем, прогрессирующим угнетением соответствующих процессов. И, в-третьих, при повторяющемся многократном воздействии низких доз ИИ могут развиваться кумулятивные эффекты, приводящее к формированию хронического лучевого поражения ИС, отличающегося от острого поражения лишь меньшими интенсивностью и темпами развития, но большими по времени проявления и выраженности адаптивно-компенсаторных реакций.

Поэтому формируя суждение о возможном значении МД ИИ в качестве потенциального патогенного в отношении ИС фактора и учитывая общие закономерности действия МД ИИ на живые объекты, следует не упускать из виду и перечисленные выше закономерности, свойственные иммуотропному действию радиации вообще [21].

Очевидно, что МД ИИ уже по определению не способны вызывать детерминированных эффектов, становящихся причиной развития клинически манифестных дисфункций ИС. В то же время, это не исключает возможности их кумулятивного действия на клетки ИС.

Однако, большинство функционально активных иммуоцитов относится к "короткоживущим" клеткам и такое воздействие может иметь реально значимые последствия лишь в отношении сравнительно немногочисленной популяции клеток иммунологической памяти (CD45), которые отличаются более длительным периодом существования.

Участие этих клеток в формировании антиген-зависимых иммунных реакций позволяет полагать, что МД ИИ, воздействуя на них, могут вызывать дисфункции именно приобретенного иммунитета. Обоснованность этого предположения косвенно подтверждается сообщениями об увеличении среди лиц, проживающих на территориях с повышенным ЕРФ или имеющих профессиональный контакт с источниками ИИ частоты впервые выявленных аллергических заболеваний и изменение характера течения уже имеющих, а также увеличение частоты различных хронических воспалительных заболеваний. Все эти заболевания и клинические синдромы, многими авторами трактуются как результат действия на организм именно МД ИИ, затрагивающих ИС [3, 5].

С другой стороны, не трудно предположить, что

наиболее чувствительной "мишенью" для МД ИИ могут стать костномозговые клетки-предшественницы иммуноцитов, сублетальное повреждение которых может негативно отразиться на функциональном потенциале образующихся из них зрелых иммуноцитов [23].

При этом реальное клиническое значение может приобретать не сублетальное повреждение этих клеток, обусловленное не только соматическими эффектами МД ИИ, но и вызываемыми ими стохастическими эффектами. Так, возникшие в них мутации могут индуцировать апоптоз этих клеток, ведя к "ампутации" соответствующих клеточных клонов.

Сохраняясь же в зрелых иммуноцитах такие мутации могут стать причиной их дисфункций - они могут затрагивать гены, непосредственно отвечающие за регуляцию клеточного деления (пролиферацию и дифференцировку), а также обеспечивающие генетический контроль стабильности генома. Такие мутации могут приобретать важное значение, поскольку в основе функциональной активации иммуноцитов лежат именно их пролиферация и дифференцировка [20, 24].

К аналогичному результату могут приводить и мутации в генах, детерминирующих синтез и активацию ферментов, непосредственно участвующих в метаболизме нуклеиновых кислот, поскольку в основе депрессии функций иммуноцитов и снижения их способности формировать эффекторные реакции иммунного ответа всегда предшествуют нарушения синтеза нуклеиновых кислот, а затем и биосинтеза белка. Это означает, что подобные мутации, в итоге, способны приводить к дисфункции иммуноцитов.

Кроме того, мутации, затрагивающие структурные гены иммуноцитов, могут приводить к изменению структуры синтезируемых этими клетками белков и, скорее всего, их функциональной активности. Последнее может иметь важное значение в отношении продуцируемых иммуноцитами антител, а также макромолекул, непосредственно участвующих в иммунологических процессах (цитокины, белки рецепторов и факторов роста и др.) и белковой части ферментов, катализирующих развитие этих процессов.

Поскольку перечисленные процессы лежат в основе функционирования иммуноцитов, обеспечивающих не только приобретенный, но и врожденный иммунитет (неспецифическую иммунологически обусловленную резистентность), очевидно, что способные инициировать их МД ИИ теоретически могут негативно влиять и на врожденный иммунитет и, опосредованно снижать противомикробную резистентность (ПИР) и естественную противоопухолевую резистентность (ЕПР) [12].

Однако, если определяющая роль постоянного воздействия МД ИИ в депрессии ПИР, как причины возрастания частоты вторичных инфекций у облученных лиц сомнений не вызывает, то их роль в развитии депрессии ЕПР, как причины возникновения ЗО и ЛЗ после облучения пока не может считаться полностью

доказанной, поскольку возрастание частоты возникновения ЛЗ и ЗО после воздействия ИИ, в том числе, МД, являются следствием радиационно индуцированных мутаций.

Трудность трактовки значения депрессии ЕПР в возникновении ЗО и ЛЗ после облучения состоит в том, что реальный вклад в повышение перmissивности организма к этим заболеваниям может вносить лишь пролонгированная депрессия ЕПР. Однако, известно, что выраженность иммунодепрессии (значит и депрессии ЕПР), развившейся после воздействия невысоких (сублетальных для соответствующих иммуноцитов) доз ИИ постепенно ослабевает вплоть до полного восстановления функций ИС. С этих позиций можно объяснить возникновение ЛЗ и ЗО лишь после многократного радиационного воздействия.

Из этого следует, что депрессия ЕПР для риска возникновения ЗО может иметь реальное значение только при многократном радиационном воздействии на организм, не вызывающим гибель организма и развитие грубых дисфункций ИС (в противном случае, организм может погибнуть, в первую очередь, из-за вторичных инфекций). Это означает, что депрессия ЕПР обретает определяющее патогенетическое значение только в случаях, если организм длительный период подвергается воздействию МД ИИ, на фоне которого такая депрессия сохраняется достаточно долго [12].

Вместе с тем, изложенные соображения носят теоретический характер и пока не получили подтверждений, а вопрос о роли МД ИИ, как фактора, способного вызывать клинически значимую или субклиническую депрессию врожденного иммунитета требует дальнейшего исследования.

К изложенному выше надо добавить и то, что результаты проведенных за последние годы эпидемиологических наблюдений не только существенно дополнили представления о значении МД ИИ в качестве экологического фактора, но и показали, что отмеченные в ИС изменения оказались более выраженными, нежели считалось раньше.

Так, уже есть данные о том, что продолжительное воздействие МД ИИ сопровождается развитием ряда изменений в ИС на клеточном и субклеточном уровнях, а формирующиеся дефекты могут стать основой патогенеза целого ряда заболеваний, причем не только у лиц, непосредственно подвергшихся радиационному воздействию, но и у их потомков. И, наконец, появились основания полагать, что многие эффекты воздействия МД ИИ на организм, в целом, являются опосредованными и реализуются через механизмы биологической регуляции структурного гомеостаза, центральная роль в которых принадлежит именно ИС [5].

Вместе с тем, говоря о потенциальном патогенном действии МД ИИ на ИС, надо вспомнить и опубликованные данные о том, что при облучении МД, уровни которых граничат с ЕРФ, может реализовываться стимулирующее, в итоге, полезное для организма, действие. Считается, что в его основе лежит спо-

способность МД радиации адаптивно стимулировать пролиферацию клеток.

Подобный эффект не раз документировался в отношении Т- и В-лимфоцитов как у мышей, так и у других животных, когда низкие и более высокие дозы ИИ оказывали на эти иммунocyты разнонаправленное действие [4]. Аналогичное действие МД радиации на показатели врожденного иммунитета было документировано в нашем наблюдении у мышей, однократно облученных дозой 0,1 Гр [30].

Известны попытки использовать эту способность МД ИИ в клинической практике - опубликован ряд сообщений о регистрации терапевтического эффекта при общем облучении тела МД ИИ онкологических и иных категорий больных [9, 28, 32].

Таким образом ясно, что последствия действия МД ИИ на ИС животных и человека могут иметь не только неблагоприятный, но и полезный характер. Однако, до сих пор остаются не определенным тот предел, который количественно разделяет позитивное и негативное для ИС действие МД ИИ и, главное, та "нижняя" граница диапазона МД, отделяющая их от ЕРФ, который продолжает официально считаться безопасным для человека и не вызывающим ощутимого увеличения частоты развития у него заболеваний, потенциально связанных с воздействием ИИ на ИС [20, 24].

Именно это обстоятельство, вместе с противоречивостью данных о характере действия МД ИИ на ИС, с определенностью указывают на то, что проблема влияния МД радиации на ИС все еще нуждается в исследовании и остается одним из серьезных вопросов современной радиационной медицины и радиобиологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Абалкина О.И., Князев И.Н., Говоров А.А. Низкоинтенсивное излучение как иммуотропный фактор: рациональные подходы к количественной оценке. // Проблемы радиационной биологии и экологии. Мат.-лы симпозиума. Кострома, 2007, с.7-11; 2. Белоборода Л.А., Щербатов О.П. Детерминированные биологические эффекты малых доз радиации - артефакт или реальность? // Там же, с.15-18; 3. Баранов А.В., Гринь Д.А. Возможные эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах на популяционном уровне/ Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. Мат.-лы Российск. научной конфер. СПб, 2004, с.441-442; 4. Галицина Т.И., Крутых И.Б., Галиаскаров Р.И. Разнонаправленность иммуотропного действия "малых" и "больших" доз радиации на субпопуляции Т-лимфоцитов. // Пробл. радиацион. биологии и экологии. Мат.-лы междунардн. симпозиума. Кострома, 2007, с.33-36; 5. Гришина Л.В. Распространенность иммунопатологических синдромов и характеристика иммунной системы у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Новосибирск, 2004, 24 с.; 6. Гуров С.М., Герасимов А.В. Медико-биологические аспекты воздействия ионизирующих излучений на человеческий организм// Современная медицина: Теория и практика, 2005, №2, с.22-27; 7. Котеров А.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. // Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Под ред. Л.А.Ильина, т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Издательство АТ, 2004, с.871-925; 8. Кудряшов Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2001, т.41, N.5, с.531-547; 9. Кузин А.М. Радиационный гормезис. // Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по ра-

диационной безопасности. Под ред. Л.А. Ильина. т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Издательство АТ, 2004, с.861-871; 10. Мамедов Г.М. Развитие представлений о воздействии ионизирующего излучения на функции иммунной системы. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.3, с.59-65; 11. Мамедов Г.М. Подходы к количественной оценке "малых" доз ионизирующего излучения, воздействующего на человека. - Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.145-147; 12. Мамедов Г.М. О механизмах развития депрессии естественной противоопухолевой резистентности под воздействием проникающей радиации. - Биомедицина, 2008, N.3, с.13-15; 13. Мамедов Г.М. Аспекты изучения "малых" доз радиации как потенциального патогенного фактора для человека. - Биомедицина, 2009, N.1, с.9-15; 14. Мамедов Г.М. Влияние низких доз ионизирующего излучения на показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у экспериментальных животных и человека. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2009, N.5, с.44-49; 15. Орадковская И.В. Динамика показателей иммунного статуса ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2006, т.46, N.3, с.348-373; 16. Основы медицинской радиобиологии. Под ред. И.Б.Ушакова. СПб.: Фолиант, 2004, 381 с.; 17. Рождественский Л.М. Концепция биологического действия ионизирующей радиации низкого уровня (анализ проблемы в аспектах пороговости эффектов и радиочувствительности/радиореактивности биоструктур различного уровня организации) // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, т.39, N.1, с.127-144; 18. Смирнов В.С., Шубик В.М., Сосюкин А.Е., Петленко С.В. Вторичные иммунодефицитные состояния после воздействия ионизирующих излучений и факторов радиационных аварий. // Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. с.293-335; 19. Суворов Л.А., Нугис В.Ю., Гордеева А.А. Результаты динамического наблюдения периферической крови здоровых людей как основа диагностики воздействия облучения в малых дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2004, N.5, с.24-34; 20. Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Солдатов С.К. Отдаленные последствия при условно малых дозах облучения (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология, 2000, N.1, с.21-25; 21. Шареецкий А.Н., Суринов Б.П., Абрамова М.Р. Влияние малых доз ионизирующей радиации на тимусзависимый гуморальный иммунный ответ и поликлональную активацию В-лимфоцитов. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2000, т.40, N.2, с.168-172; 22. Шойхет Я.Н. Козлов В.А., Коненков В.И. и др. Иммунная система населения, облученного на следе ядерного взрыва. Барнаул: Аз-Бука, 2002, 248 с.; 23. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет: Современный взгляд на старые проблемы. // Радиационная иммунология, 2004, т.44, вып.4, с.597-603; 24. Ярмоненко С.П., Вайнсон В.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004, 549 с.; 25. Ballarino F., Ottolenghi A. Low-dose radiation action: possible implications of bystander effects and adaptive response. // J. Radiol. Protect., 2002, v.22, p.39-42; 26. Chadwick K., Leenhouts H. Radiation risk is linear with dose at low doses. - Brit. J. Radiol., 2005, v.78, p.8-10; 27. Courtade M., Caratero A., Planel H. et al. - In: The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health. Elsevier Science B.V.I: 2000, p.85-95; 28. Cuttler J. Low-dose irradiation therapy to cure gas gangrene infections. // Int. J. Low Radiation, 2005, v.1, p. 318-328; 29. Hattori S. Radiation hormesis research findings and therapeutic applications. // Ibid., p.369-375; 30. Hayase H., Takahashi M., Kojima S. Effect of low dose radiation on tumor immunity in mice. // J. Radiat. Res., 2002, v. 43, N.4, p.430-434; 31. Int. Commiss. on Radiological Protection. ICRP Publication 103. / Annals of the ICRP. Ed. J. Valentin. Elsevier, 2007, 329 p.; 32. Sakamoto K., Myojin M. Fundamental and clinical studies on tumor control by total body irradiation. // Amer. Nucl. Soc. Trans., 1996. v.75, p.404-409; 33. Wrixon A. New ICRP recommendations. - J. Radiol. Protect., 2008, v.28, p.161-168.

SUMMARY

Low doses of radiation as a factor acting to immune system
G.Mamedov

The review is devoted to main aspects of low doses of ionizing irradiation as a potential factor acting to immune system. The paper contains brief characteristics of possible mechanisms of negative and positive radiation action to immunity.

Поступила 11.11.2009

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тестирование микроделеций на Y-хромосоме у пациентов с различными нарушениями сперматогенеза

Д.Г.Джавадова

Республиканская клиническая больница им. акад. Мир-Касимова, г.Баку

В последние годы при лечении бесплодия используются новые вспомогательные репродуктивные технологии, такие как ИКСИ, ПЕЗА, ТЕЗА, которые позволяют иметь детей супружеским парам, где мужья страдают тяжелыми формами бесплодия. Большой процент в этиологии такого рода заболеваний занимает генетический фактор. Более двух десятилетий назад L. Tierolo и O. Zuffardi [9] обнаружили микроделеции (потери участка гена) на длинном плече Y-хромосомы у пациентов с азооспермией. Они предположили наличие группы генов, ответственных за инициацию и поддержание нормального сперматогенеза у мужчин. Позже этот участок Y-хромосомы был обозначен как "фактор азооспермии" (AZF), в нем было выделено три неперекрывающихся функциональных участка - ATPase 6, ND1 и Cytb. [2, 4, 8].

Целью настоящей работы явилось изучение мутаций в митохондриях ДНК в спермальных клетках у бесплодных мужчин.

В соответствии с поставленной целью изучен анамнез и спермограммы у мужчин с целью установления диагноза бесплодия, проведен хромосомный анализ (цитогенетика) в периферической крови у бесплодных мужчин, изучены и выделены ДНК у мужчин репродуктивного возраста, а также возможные аномалии, изменения и мутации в Y хромосоме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С целью уточнения частоты встречаемости микроделеций (потери участка гена) в Y-хромосоме у пациентов с выраженными нарушениями сперматогенеза, определения их особенностей (характера локализации, размеров), а также практической значимости такого скрининга, нами проведено генетическое

тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК, выделенной из крови, полученной от 60 мужчин турецкой популяции репродуктивного возраста (из которых 30 - пациентов с выявленными диагнозом первичное бесплодие и 30 мужчин, которые уже являлись отцами - контрольная группа). Продолжительность бесплодия в семьях пациентов составила от 2 до 18 лет (в среднем $7,1 \pm 3,8$ года).

Обследование пациентов, помимо сбора анамнеза, включало общее и специальное андрологическое исследование, двукратное стандартное исследование спермы и подвижности на ATPase 6, ND1 и Cytb в области митохондриального полиморфизма. Медико-генетическое исследование включало: цитогенетический (кариотипирование лимфоцитов периферической крови); молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция - ПЦР).

В исследованиях были использованы наборы: Spin Tissue Mini Kit, Invisorb (Германия), High Pure PCR Cleanup Micro Kit (Roche), Y chromosome Deletion Detection Kit (Promega) (США). ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 20 нг геномной ДНК, 0,3 мкмоль каждого праймера, 200 мкмоль dNTPs, 1 ед. Taq-полимеразы и буфер (67 mM трис-HCl, pH 8,6; 2,5 MgCl, 16,6 mM (NH)SO; 0,001% Тритон X-100), в режиме: 94°C - 2.20 мин, 94°C - 1 мин, 57°C - 30 сек, 72°C - 1 мин, 72°C - 5 мин, число циклов - 34.

В качестве примеров использовали последовательности и порядок расположения STSs, предложенные P.Reunier и соавт.: для ATPase6 - DBY1, DBY2, sY84 и KAL-Y, интервал 5C - 5D; для ND1 - sY124; sY130; sY143, интервал 5P - 6D; для Cytb. - sY242; sY254; sY157; интервал 6E - 6F.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В таблице представлена характеристика пациентов, имеющих микроделеции Y-хромосомы (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, имеющих микроделеции Y-хромосомы

Код пациента	Сперматозоиды в эякуляте	ФСГ	Тестостерон	Status genitalis	Делеция
1-10	Единичные	нет данных	нет данных	Норма	ATPaz6
1-18	Отсутствуют	норма	норма	Гипогонадизм	AZFc
2-12		Норма AZFc+b 2-30		Гипогонадизм	AZFc+b
2-37		нет данных			
2-40		Гипогонадизм + монархизм левого яичка ATPaz6	AZFc+b		

Из таблицы видно, что, например, у пациента 1-10 с тяжелой формой олигозооспермии делеция охватывала участок хромосомы, расположенный между 242 и 254 STSs; у него были делетированы DAZ гены в ATPaz6 участке. У пациентов 1-18 и 2-37 делеции также располагались в AZFc участке, но имели больший размер (захватывали участок между 242, 254 и 157 STSs). В двух других случаях (2-12, 2-30) микроделеции, затрагивающие AZFc и AZFb участки, были одинаковыми и включали 124, 130, 242, 254 и 157 STSs. Причем у одного из этих пациентов (2-37) при карiotипировании была выявлена терминальная делеция участка Yq хромосомы, 46,XYq. У пациента 2-37 делеция частично затрагивала как AZFb, так и AZF. Все эти пациенты кроме первого, страдали азооспермией. Ни у одного из пациентов не было выявлено делеций в AZFa-участке.

Изучения микровыведений и половых анаплоидных хромосом (47,XXY) показали, что показатели в соматических клетках были приблизительно 3.2% и 4.7%, соответственно. Спермальные показатели бесплодия были определены как 9%, 22%, и 47% на трех пациентах из шести. Двое из троих пациентов также имели высокие показатели аномалий в головной части сперматозоида в образцах спермы.

Пока что трудно установить строгую корреляцию между типом делеции и патологии репродуктивной системы мужчины. Однако основываясь на данных литературы и результатах наших исследований, мы уже можем говорить о прогностическом значении той или иной микроделеции. На основании этого можно прийти к следующим предположениям:

1. У пациентов, несущих изолированную ATPaz6 делецию (Рис.1), может наблюдаться гипосперматогенез или синдром клеток Серголи II типа (СКС-II). В то же время известно, что при СКС-II могут быть обнаружены островки "нормального" сперматогенеза при выполнении мультифокальной множественной биопсии.
2. У половины пациентов, несущих такую делецию, при ТЕЗА могут быть получены и успешно использованы в ИКСИ или КРИО-ИКСИ циклах тестикулярные сперматозоиды [2, 3, 7].
3. Делеции, включающие и выходящие за границы AZFc региона (AZFb+c и AZFa+b+c), по-видимому связаны с полным отсутствием тестикулярных сперматозоидов.



Рис. 1. Результаты анализа ПЦР в агарозном геле микроделетий в Y-хромосоме в области ATPaz6

1 "столбец" - (M - маркер) 50 у.е. в группе контроля,
2-12 "столбцы" - от больных

4. Микроделеции, охватывающие только часть ATPaz6-региона, приводят к более гетерогенному фенотипу, включая и олигозооспермию, а затрагивающие весь AZFb регион ведут к блоку сперматогенеза на стадии сперматоцитов или сперматид.

Делеции AZFa-региона (делеционный интервал 5C/D) наблюдаются реже и предположительно связаны с почти полным отсутствием зародышевых клеток - с СКС-I [1, 9].

По количеству спермы и ее подвижности в ATPaz6-локусе был обнаружен полиморфизм в позициях 8584, 8697, 8701, 8730, 8860, 8927, 9041, 9105, 9196. В позиции 8584 G-A полиморфизм был обнаружен у одного больного и наравне с этим встречался и у здоровых пациентов. В 8860 позиции A-G полиморфизм обнаружен у 20 больных и 14 здоровых. В 8927 позиции C-G - по одному больному в контрольной и тестовой группе.

Таким образом, микроделетий, затрагивающих DAZ-гены или даже целый AZFc-участок, по-видимому, недостаточно для полного прекращения сперматогенеза. В нашем исследовании пациент 1-10 с DAZ-делецией имел незначительное число сперматозоидов в эякуляте, которых было достаточно для проведения ИКСИ и достижения беременности. В то же время в эякулятах пациентов 1-18 и 2-37 полностью отсутствовали сперматозоиды.

По данным литературы, частота оплодотворения при использовании сперматозоидов, полученных от пациентов, несущих AZF-микроделеции, и развитие эмбрионов были сравнимы с соответствующими показателями при использовании сперматозоидов без делеций [4, 5, 7].

ВЫВОДЫ:

1. Установлена корреляционная связь между на-

lichem микроделечий и сперматогенезом. В то же время можно предположить, что микроделечий, затрагивающих лишь DAZ-гены или даже целый участок, по-видимому, недостаточно для полного прекращения сперматогенеза.

2. Результаты тестирования микроделечий в AZF-регионе Y-хромосомы у пациентов с различными нарушениями сперматогенеза свидетельствуют о возможности выявления еще одной малоизвестной причины бесплодия в браке, позволяют оценивать ее частоту, степень тяжести и значение для конкретной супружеской пары и ее потомства, воздержаться от попыток бесперспективного лечения нарушений репродуктивной системы мужчины и прогнозировать вероятность получения сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джавадова Д.Г. Связь между мутациями в митохондриальных ДНК спермальных клеток и параметрами спермы при мужском бесплодии. "Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri", Баку 2009, № 6, с.46-48; 2. Cigdem Cinar, Cenk Yazici et al. Genetic Diagnosis in Infertile Men with Numerical and Constitutional Sperm Abnormalities. Genetic Testin Journal., 2008, v.12, N12, pp.195-202; 3. Brandell R.A. et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 1998; 13: p. 2812-2815; 4. Chandley A.C. and Cooke H.J. Human male fertilitY-Y linked genes and spermatogenesis. Hum Mol Genet 1994; 3: p. 1449-1452; 5. Foresta C. et al. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility.

Hum Mol Genet 2000; 9: p.1161-1169; 6. Girardi S.K. et al. Submicroscopic deletions in the Y-chromosome of infertile men. Hum Reprod 1997; 12: p. 1635-1641; 7. Oates R.D. et al. The spectrum of spermatogenic deficiency in 20 men with Y interstitial microdeletions confined to the AZFc (DAZ) region. Poster, 16th World Congress on Fert. and Steril. (IFFS'98 - San Francisco, USA) 1998; 8. Palka G. and Dallapiccola B. Widening of a Y-chromosome interval-6 deletion transmitted from a father to his infertile son accounts for an oligozoospermia critical region distal to the RBM1 and DAZ genes. Am J Hum Genet 1996; 59: 1393-1395; 9. Tiepolo L. and Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976; 34: 119-124.

SUMMARY

The testing of microdeletings on Y-chromosome beside patients with different breaches of spermatogenesis
D.Javadova

In this article have shown results of testing included 30 patients and 30 persons of control group. Investigations have been taken in Marmara University Medicine Faculty Urology Department and IVF Department in 2006 and 2007. In this study, the sperm analyses of 19 normospermia and 11 oligospermia patients are reported. As a result of this study, mutation in mtDNA ATPase 6, ND1 and Cytb regions were not detected in patient and control groups.

Поступила 05.11.2009

Эпидемиологическая значимость дифференциальной диагностики гепатитов вирусной и иерсиниозной этиологии

Р.А.Ахмедов, К.Т.Насибов, А.Н.Талыбзаде, Н.Устун

Азербайджанская противочумная станция, Городская клиническая больница №1, г.Баку

Генерализованные формы иерсиниозов протекают с вовлечением в патологический процесс всех органов и систем, в том числе печеночной паренхимы, проявляющейся явлениями паренхиматозной желтухи со схожими при вирусных гепатитах симптомами в виде желтушности кожных покровов и склер, увеличением печени, темной мочи, повышения уровня билирубина в крови и активности трансаминаз и др. Эти признаки заболевания вызывают затруднения в дифференциации вирусных гепатитов и гепатитов иерсиниозной этиологии.

В связи с этим, ошибки в постановке поликлинических и клинических диагнозов составляет более 60%.

Целью настоящей работы является попытка определения клинических и лабораторных дифференци-

ально-диагностических критериев иерсиниозной инфекции и вирусных гепатитов.

В течении нескольких лет [1] проводилось обследование больных вирусными гепатитами А и В на иерсиниозы (кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез). Диагноз подтверждался традиционными функциональными исследованиями печени с выявлением поверхностного антигена вируса гепатита В, данными эпидемиологического анализа, развитием заболева- ния, объективной симптоматикой. Диагноз иерсиниоз устанавливали путем изучения анамнестических данных и клинических признаков заболевания, а также бактериологическими исследованиями крови, кала, мочи, слюны и серологического исследования крови больных в РПГА. Детальный анализ клинических проявлений болезни и результатов лабораторных ис-

следований позволили определить у 36 больных иерсиниозную этиологию гепатита. Все больные поступили в стационар с первоначальным диагнозом вирусный гепатит А или В с явно выраженными клиническими признаками (желтушность кожи и склер, увеличенной печенью, темной мочой, ахоличным калом). В пользу иерсиниозной этиологии клиническими симптомами инфекционного заболевания были: острое начало, наличие высокой и продолжительной температуры в преджелтушный период, выраженный катаральный синдром, появление высыпаний на теле различного характера, увеличение периферических лимфоузлов, болезненность в илеоцекальной области и дисфункция кишечника.

Другие авторы [2], наблюдая больных гепатитом псевдотуберкулезной этиологии, выявили ряд существенных различий: гепатит при псевдотуберкулезной этиологии протекал более остро, с выраженным болевым синдромом в животе, симптомами интоксикации. Желтушный синдром, нарастание и длительность желтухи, сыпь, интенсивные боли в животе, низкие и нормальные величины тимоловой пробы, нерезко выраженный синдром цитолиза, гематологические изменения типичные для бактериальной инфекции - ведущие клинические и лабораторные критерии в ранней диагностике желтушной формы псевдотуберкулеза.

Разграничение вирусных гепатитов А и В и гепатитов иерсиниозной этиологии дает возможность своевременно изолировать таких больных, что уменьшает риск внутрибольничных суперинфекций, позволяет проводить целенаправленное обследование и специфическое лечение. Автор [3] провела сопоставление клинико-лабораторных проявлений болезни у 352 больных в возрасте от 1 года до 14 лет. Первую группу (I) - 165 больных гепатитом В, вторая группа (II) - 101 человек больные гепатитом А, и третья группа (III) - 86 человек, больные иерсиниозным гепатитом, этиологически обусловленным *Yersinia enterocolitica* с лабораторно подтвержденными диагнозами в группах сравнения, с исключением роли вирусов у больных третьей группы. По тяжести заболевания иерсиниозные гепатиты приближались к гепатиту В, достоверно отличаясь от гепатита А большей частотой среднетяжелых форм болезни. В то же время, если принимать во внимание только выраженность проявлений гепатита то, иерсиниозный гепатит достоверно отличался от гепатита А большей частотой легких форм и отсутствием тяжелых. Клиническая картина преджелтушного периода у больных иерсиниозным гепатитом сочетала симптомы, свойственные как гепатиту А, так и В.

У большинства больных преимущественно острое начало с температурной реакцией, диспептическими и катаральными явлениями сближали преджелтушные периоды вирусного и иерсиниозного гепатитов. В то же время наличие сыпи, кожного зуда и артралгий у детей больных иерсиниозным гепатитом, заставляли дифференцировать их с гепатитом В. Сыпи и артралгий встречались чаще при иерсиниозном ге-

патите достоверно чаще, чем при гепатите В.

Отличительными признаками, позволяющими заподозрить иерсиниоз уже в первые дни развития гепатита, являлись более длительная и выраженная лихорадка, продолжающаяся в период развившейся желтухи у большинства больных и отсутствие параллелизма между выраженностью общей интоксикации и легкими или умеренными проявлениями гепатита, частые изменения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде болей в с различной их локализацией и сохранениями в желтушном периоде диареи с патологическими примесями большая частота разнообразных сыпей, при этом достоверно чаще сочетание последних с желудочно-кишечным синдромом, а также таких симптомов как "склерит" и различных сочетаний симптомов "капюшона", "перчаток", "носок". Изменения со стороны печени и селезенки при иерсиниозном гепатите не имеет существенных отличий от легких форм гепатита А и с высокой достоверностью отличается от гепатита В по частоте и длительности нарастания размеров печени и селезенки и продолжительности их выявления.

При иерсиниозном гепатите гематологические изменения были характерными и типичными для бактериальной инфекции: умеренный лейкоцитоз, нейтрофиллез с палочкоядерным сдвигом, выявленный более чем у половины больных, эозинофилия и умеренная СОЭ - у большинства больных.

В литературе имеются множество сообщений о возможности внутрибольничного и внутри-семейного инфицирования [4, 5]. Так, в одной семье зарегистрированы несколько заболеваний, вызванных иерсиниями (*Yersinia enterocolitica*). Диагноз заболевания установлен на основании серологических исследований с помощью реакции микроагглютинации, а также на основании положительных исследований лимфоузлов брызжейки.

Изучалась роль больных иерсиниозным гепатитом как источников инфекции для общавшихся с ними (больные, медперсонал). Все поступающие в гепатитное отделение больные обследовались на иерсиниоз бактериологическим и серологическими методами. При выявлении среди поступивших детей больных иерсиниозом проводили повторные, еженедельные обследования общавшихся с ними в палате, а также детей, контактировавших с больными во время совместных игр и персонала, непосредственно ухаживающего за ребенком. Кроме того, проводили исследование смывов с различных объектов окружающей среды, которые могли быть обсеменены больным (кровати, тумбочки, игрушки, ручки дверей и др). За контактными (350 детей) устанавливали наблюдение для выявления клинических проявлений иерсиниоза. При поступлении иерсиниоз был выявлен у 25 (1,7%) больных. В результате эпидемиологического обследования очагов внутрибольничной инфекции установили, что 9 больных с невыявленным иерсиниозом явились источником возникновения групповых заболеваний в отделении, охвативших 34 больных вирусным

гепатитом. Диагноз у них устанавливали на основании выделения у детей возбудителя или наличия антигенов в крови в диагностических титрах

Новые случаи инфицирования возникали в среднем через 14 дней от начала контакта, но наибольшее число случаев отмечали с 11 по 20 день. Дети младшего возраста (от 2 до 6 лет) подвергались инфицированию в более короткие сроки - в пределах 10 дней от начала контакта с больным иерсиниозом. При изучении клинических проявлений иерсиниоза при внутрибольничном заражении было отмечено, что у детей младшего возраста в 100% случаев протекало в клинически выраженной форме с симптомами острого лихорадочного заболевания, с респираторными симптомами или без таковых, часто сопровождающихся экзантемой. У детей старше 6 лет присоединение иерсиниоза проявлялось только обострением основного процесса. Некоторые больные отвечали на внедрение возбудителя только специфическим иммунным ответом. У всех больных с присоединившимся иерсиниозом отмечалось достоверное увеличение сроков госпитализации. Ведущим путем передачи возбудителя в отделении был контактно-бытовой. Косвенным подтверждением этого было выделение возбудителя из смывов с объектов окружающей среды в палатах, где находились источники инфекции, а также из смывов с рук заразившихся. В реализации контактно-бытового механизма передачи, очевидно, имело место снижение общей резистентности организма, вызванное вирусным гепатитом. При этих условиях, повторное инфицирование дозами микробов, неспособными вызывать заболевание у лиц с нормальным иммунологическим статусом, было достаточным для возникновения инфекционного процесса у таких детей. Заражению способствовало и отсутствие гигиенических навыков у детей. Вероятно, это объясняет отсутствие случаев среди персонала отделения.

Не исключен и воздушно-капельный путь передачи возбудителя. Об этом косвенно свидетельствует частое поражение у заразившихся респираторного тракта и довольно редкое появление симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. Кроме того, возбудитель был выделен из смывов со слизистой оболочки глотки у больных и контактировавших. Возможно, возбудитель может внедряться в лимфосистему не только на уровне илеоцекального узла, но и в области лимфоузлов кольца. Случаи внутрибольничного заражения иерсиниозом отмечались на всех постах, где находились больные иерсиниозом, кроме диагностического, где эти больные изолировались [4].

Мы, также, проводили исследования в гепатитных отделениях инфекционных больниц в г. Баку с целью выявления больных гепатитом иерсиниозной этиологии. По данным литературы, процент выделения гепатитов иерсиниозной этиологии среди гепатитов вирусной этиологии составляет 25-30%. Поступающие с подозрением на вирусный гепатит больные не все исследовались на иерсиниоз и говорить о проце-

нтном соотношении мы не можем. Однако, учитывая количество выявленных больных гепатитом иерсиниозной этиологии, считаем что он довольно высок. Исследования в этом направлении продолжаются.

В то же время, проводя лабораторные исследования на иерсиниоз, мы регистрируем частые обращения по поводу возобновления признаков болезни иерсиниозов в течение месяца после проведенного лечения. Связано это, по нашему мнению, с недостаточно полным лечением больных иерсиниозом, отсутствием опыта лечения больных иерсиниозом у практикующих врачей инфекционных отделений.

Первый случай внутрисемейного и внутрибольничного заражения мы наблюдали в гепатитном отделении детской инфекционной больницы, где произошло инфицирование санитарки, обслуживающей палату, где были одновременно госпитализированы брат и сестра с диагнозом иерсиниоз. От санитарки изолировали аналогичный серологический вариант *Yersinia enterocolitica*, что и от больных.

Второй случай касается семьи из 4-х человек, где произошло последовательное инфицирование всех членов семьи - глава семейства больной А. заболел 4.11. Диагноз при поступлении - брюшной тиф? Клинический и заключительный - иерсиниоз. Жалобы: общая слабость, высокая температура до 39-40°C, потливость, недомогание. Заболевание связывает с пребыванием в командировке, где употреблял колодезную сырую воду. Принимал дома ампициллин, омпиокс, левомицетин, пенициллин, но без эффекта. Общее состояние тяжелое, T - 38,3°C. Кожа и видимые слизистые бледной окраски. Язык влажный, покрыт белым налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Живот вздут, слегка болезненный в правом подреберье печень пальпируется на 1,5-2 см. Селезенка не пальпируется. Диурез и стул в норме. Анализы: диастаза в моче 4 ед., РПГА с сальмонеллезным антигеном отрицательная. Общий анализ крови: гемоглобин 134, лейкоциты $6,4 \times 10^9$, палочкоядерные - 5, сегментоядерные 45, СОЭ -11 мм/ч. Реакция Райт-Хедльсона - отрицательная, гемокультура - отрицательная. РНГА с иерсиниозным антигеном "0"9 сероварианта 1/400. Лечение: Левомицетин, кокарбосилиза, прозерин, гемодез, гидрокортизон, глюкоза, вит.С, контрикал, бифидум бактерин, магнитотерапия.

Дочь больного Н. - 9 лет поступила в инфекционный стационар 15.12 с диагнозом вирусный гепатит. Жалобы - потеря аппетита, боли в животе, потемнение мочи. Болеет 3 дня. Заболевание началось с повышения температуры, общей слабости. Кожа и видимые слизистые субэритемной окраски. В легких везикулярное дыхание, тоны сердца приглушены. Язык обложен. Живот мягкий, печень выступает из - под края реберной дуги на 2 см., плотной консистенции, болезненная при пальпации. Стул ахоличен, моча темная. Предварительный диагноз: вирусный гепатит "А". Назначения: Р-р Глюкозы 5% - 200, поливитамины, димедрол, Вит. С 5%, оксидоклин, нистатин, ФИБС, магнитотерапия № 6. Анализы: Гемоглобин - 138 г/л;

лейкоциты - 5,0.10; палочкоядерные и сегментоядерные - 47; лимфоциты - 43; СОЭ - 45 мм. Биохимические анализы: билирубин - следы, реакция не прямая, АЛТ - 0,44; Тимоловая проба - 10,1 ед. Окончательный диагноз - Иерсиниоз (с иерсиниозным диагностикумом сероварианта "О"9 выявлен диагностический титр 1/1600).

Жена больного Г., 34 года, поступила 22.12 с жалобами на общую слабость, отсутствие аппетита, боли в эпигастрии. Кожа и слизистые бледной окраски. Язык обложен темным налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Сердце - тоны в норме. А/Д - 115/80 мм.рт.ст. Пульс - 80 ударов, хорошего наполнения. Легкие без патологии. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка пальпируются. Стул и диурез в норме. Предварительный диагноз - кишечный иерсиниоз. Назначения: ампициллин, нистатин, ФИБС, алоэ, витамин С, оксигенотерапия, лечебные клизмы. Анализы биохимические: билирубин 4,5; реакция не прямая; АЛТ - 0,34; Тимоловая проба - 4,06; общий белок - 78 г/л. Анализ крови - гемоглобин - 131 г/л; лейкоциты - 7.4*10; палочкоядерные - 1; сегментоядерные - 79; лимфоциты - 18; моноциты - 2. Окончательный диагноз: Иерсиниоз (с иерсиниозным диагностикумом сероварианта "О"9 выявлен диагностический титр 1/1600).

Сын больного Ф - 11 лет при поступлении жалобы на общую слабость, потерю аппетита, боли в животе. Кожа и видимые слизистые бледной окраски. Язык обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка увеличены на 2 см. В легких везикулярное дыхание. Стул и диурез в норме. Предварительный и окончательный диагноз: Кишечный иерсиниоз. (с иерсиниозным диагностикумом сероварианта "О"9 выявлен диагностический титр 1/1600). Назначения: ампициллин, нистатин, оксигенотерапия, магнитотерапия, алоэ, ФИБС, витамин С, лечебные клизмы. Анализы: билирубин -2.2; реакция не прямая; АЛТ - 0.25; сулемовая проба - 1,95; тимоловая проба - 4.13; общий белок - 71 г/л. Кровь гемоглобин - 117 г/л; лейкоциты 6.0*10; СОЭ -10 мм/ч.

Заболевание иерсиниозом у жены и детей в сравнении с мужем протекало в более легкой форме и титр антител у них был в 4 раза выше (1/1600), в то время как у мужа было 1/400. Очевидно, это связано с малыми дозами инфицирования и своевременной перестройкой иммунной системы. В литературе описаны случаи, когда при тяжелых формах иерсиниоза титр

антител - в пределах 1/200-1/400. При легких формах иерсиниоза антитела достигали высоких цифр - 1/1600 до 1/25600.

ВЫВОДЫ:

1. Наряду с гепатитами вирусной этиологии, гепатиты иерсиниозной этиологии в Азербайджане регистрируются с такой же частотой, как и во всем мире.

2. Для предотвращения внутрибольничных и внутрисемейных заболеваний иерсиниозами среди больных и членов семьи, необходимо своевременно устанавливать диагноз и изолировать в отдельных палатах до полного выздоровления.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

- при благоприятных условиях, после полного выздоровления, до выписки из стационара, рекомендовать однократное бактериологическое и серологическое исследование материала от больного,

- вести диспансерное наблюдение в течение 21 дня после выписки из стационара,

- при появлении повторных клинических проявлений, назначить лабораторное обследование, при необходимости провести госпитализацию.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Бабаходжаев С.Н., Бабаджанов М.С., Валламатов О.Т., Мухитдинов И.М. "Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов и иерсиниозной инфекций" Тез. Всесоз. н-п. конф. 12-13 сент. 1989 г. "Иерсиниозы - микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, лабораторная диагностика" стр.6; 2. Дрондина А.К. "Дифференциальная диагностика гепатитов вирусной (А и В) и иерсиниозной этиологии у детей" Тез. Всесоюз. конф.12-13 сент.1989 г. "Иерсиниозы - микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, лабораторная диагностика"стр.22; 3. Золотухина И.Я. "Особенности эпидемиологии иерсиниоза в условиях стационара" Всесоз. н.п. конф.28-29 авг. 1986 г. "Иерсиниозы - микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, иммунология" стр.111; 4.Якоб Л.Е., Зиновьева Л.И., Орлов В.И., Долгова И.А. "Дифференциальная диагностика желтушных форм псевдотуберкулеза и вирусного гепатита" В кн. - Острые инф. у детей, Тез доклада к межобл. Н-п конф., Кемерово,1982, с.103-106; 5.Ananko Y.,Yanski W., "Инфекция в семье, вызванная Yersinia enterocolitica" Prztgl.epidem., 1977, v.31, N.2, 237-240; МРЖ, 1978, №3, Р3, с.777.

SUMMARY

Epidemiological significance of differentiate diagnostics of viral and yersiniosis etiology hepatitis

R.Akhmedov, K.Nasibov, A.Talibzadeh, N.Ustun

In the presented article the authors shown epidemiological significance of differentiate diagnostics of viral and yersiniosis etiology hepatitis.

Поступила 10.11.2009

Сравнительная оценка лекарственных препаратов нифедипина на рынке Республики Казахстан и национальные требования к их качеству

А.У.Тулегенова, Т.С.Абрамова

РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники"
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы

В настоящее время в мире, по данным ВОЗ, актуализировано 25 фармакопей, регламентирующих лекарственные средства конвенциональной медицины. На постсоветском пространстве первые издания национальных фармакопей выпущены в Украине (2001 г.), Республике Беларусь (2007 г.) и Российской Федерации (2008 г.). С 2005 года в Республике Казахстан (РК) начаты интенсивные работы по созданию Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК), которые завершены ее утверждением Приказом Министра здравоохранения РК в 2008 году. Определяется целесообразность создания региональной фармакопеи - Фармакопеи СНГ.

Для приобретения опыта в разработке фармакопейных стандартов Казахстан вступил в статус официального наблюдателя Европейской фармакопейной комиссии (2006 г.) и Фармакопейной конвенции США (2009 г.). В основу ГФ РК положены принципы, методы и методики Европейской фармакопеи (ЕФ), отдельные общие статьи гармонизированы с требованиями Фармакопеи США (ФСША).

Установление фармакопейных требований, определяющих уровень допустимости лекарственных средств на рынок, представляется ответственным политическим решением и должно быть проведено с максимальной корректностью и осторожностью. Требования ГФ РК к качеству и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов (генерики) основаны на сравнительной оценке их на отечественном рынке [1].

Ранее нами были представлены результаты сравнительного анализа качества и безопасности твердых дозированных форм гликлазида на рынке РК, использованные затем для выработки национальных требований, регламентируемых монографией ГФ РК [2]. Настоящая работа посвящена сравнительной оценке лекарственных препаратов нифедипина в форме таблеток и установлению требований ГФ РК в одноименной монографии. Для оценки использованы регистрационные досье производителей, аналитические нормативные документы РК (АНД РК), предназначенные для сертификационных целей, и монографии фармакопей, признанных действующими на территории РК [3].

Нифедипин относится к группе антиангинальных

и гипотензивных лекарственных средств. Блокируя кальциевые каналы, препарат тормозит трансмембранное поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры артериальных сосудов и кардиомицитов. Применение нифедипина расширяет периферические, в основном, артериальные сосуды, понижает АД, уменьшает ОПСС и постнагрузку на сердце. Препарат увеличивает коронарный кровоток, уменьшает силу сердечных сокращений, работу сердца и потребность миокарда в кислороде.

В настоящее время в Республике Казахстан зарегистрировано 13 торговых наименований таблеток нифедипина различных дозировок, представленных 9 производителями (табл. 1). Реестр препаратов включает таблетки, как с традиционным, так и модифицированным высвобождением активного вещества (таблетки ретард). Субстанция нифедипина не ввозится в РК ввиду отсутствия отечественного производства лекарственной формы.

Идентификация, определение родственных примесей, скорости растворения и однородности содержания, а также количественное определение активного вещества в таблетках проводится следующими методами:

- абсорбционная спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой области (УФС);
- тонкослойная хроматография (ТСХ);
- жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Характерно одновременное применение одной и той же методики в нескольких целях, например, ТСХ - для идентификации и определения родственных примесей, ВЭЖХ - для идентификации, определения родственных примесей и количественного определения активного вещества в таблетках. Испытания во всех случаях выполняются после отделения активного вещества от таблеточной массы.

Идентификация. Спецификации производителей предусматривают для этой цели методы УФС, ТСХ и ВЭЖХ. Важно заметить, что оптимальная конфигурация методов для данной цели достигается путем сочетания оптического (УФС) и хроматографического (ТСХ) методов, как в случае препаратов № 1 и 2*. Приложение УФС к методу ВЭЖХ не является рациональным ввиду самодостаточности ВЭЖХ по всем

Примечания: *) Номера в скобках соответствуют номерам торговых наименований препаратов в таблице 1.

Таблица 1. Воспроизведенные лекарственные препараты нифедипина в форме таблеток, зарегистрированные в Республике Казахстан

№	Торговое наименование	Дозировка, мг	Производитель	АНД РК
1.	Фенигидин	10	ОАО «Луганский химико-фармацевтический завод», Украина	НД РК 42-607-03
2.	Нифедипин-Н.С.	10	ОАО «Щелковский витаминный завод», Россия	АНД РК 42-481-03
3.	Коринфар	10	«АВД-фарма ГмбХ и Ко КГ», Германия	СП РК 42-2230-04
4.	Коринфар ретард	20	«АВД-фарма ГмбХ и Ко КГ», Германия	СП РК 42-2231-04
5.	Коринфар уно 40	40	«АВД-фарма ГмбХ и Ко КГ», Германия	СП РК 42-1517-03
6.	Нифедипин Штада	20	«STADA Arzneimittel AG», Германия	СП РК 42-1254-03
7.	Никардия ретард	20	«Юник Фармасьютиказ Лабораториз», Индия	СП РК 42-1938-04
8.	Нифедипин	10	«Балканфарма-Дупница АД», Болгария	СП РК 42-3654-07
9.	Кордипин	10	«КРКА, д.д., Ново Место», Словения	СП РК 42-4207-08
10.	Кордипин ретард	20	«КРКА, д.д., Ново Место», Словения	СП РК 42-4239-08
11.	Кордипин ХЛ	40	«КРКА, д.д., Ново Место», Словения	СП РК 42-1790-05
12.	Нифекард ХЛ	30; 60	«Lek», Словения	СП РК 42-4619-08
13.	ОСМО-Адалат	30; 60	«Байер Хелскер АГ», Германия	СП РК 42-3618-07

аналитическим характеристикам (№ 11). Однако комбинация хроматографических методов, один из которых является полуколичественным (ТСХ), а другой - количественным (ВЭЖХ), трудно назвать удачной (№ 6, 8 и 13). Набор трех перечисленных методов (№ 5 и 11) логически не обоснован.

Идентификация препаратов № 1 и 5 методом УФС проводится по одному максимуму при 237 или 282 нм, соответственно, а препараты № 2 и 11 - при пологом максимуме 342 нм.

Методика ТСХ для идентификации препаратов № 1, 6, 7 и 8 заимствована из монографии ЕФ на субстанцию нифедипин. Подтверждение подлинности таблеток № 2, 5, 11 и 13 проводится по нефармакопейной методике ТСХ.

В спецификациях препаратов № 3, 4, 9, 10 и 12 использованы методики ВЭЖХ, описанные в ЕФ и ФСША, но модифицированные на их основе производителем. Модификация сводится к изменению в размерах хроматографической колонки и приготовлении подвижной фазы. Для идентификации препаратов № 5, 6, 8, 11 и 13 жидкостной хроматографией производителями разработаны оригинальные методики.

Родственные примеси. Определение проводится исключительно хроматографическими методами в соответствии с требованиями фармакопейных монографий. Подавляющее большинство производителей ис-

пользуют в этих целях метод ВЭЖХ как более специфичный количественный метод определения содержания примесей в лекарственной форме.

Нормирование примесей в рассматриваемых препаратах проведено в различных пределах. В ряде препаратов (№ 7, 8 и 13) лимитировано содержание лишь двух идентифицированных примесей - примеси А (нитрофенил-пиридиновый аналог) и примеси В (нитрозофенилпиридиновый аналог). В других случаях (№ 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11 и 12) регламентированию подлежат также единичная неидентифицированная примесь и сумма неидентифицированных примесей, что представляется более жестким требованием. Численное значение допустимого содержания примеси А и примеси В колеблется в пределах 0,2-2,0%, единичной неидентифицированной примеси - 0,1-1,0%. Общее содержание неидентифицированных примесей в таблетках ограничено 1,0-2,0%.

Фармакопейные требования к химической чистоте данной лекарственной формы нифедипина предъявляются лишь соответствующей монографией ФСША, так как Британская фармакопея (БФ) описывает лишь капсулы нифедипина, а ЕФ вообще не содержит монографий на лекарственные формы. Согласно ФСША ограничению подлежит лишь содержание примеси А и примеси В в таблетированной форме на уровне 2 и 0,5 %, соответственно. При этом требо-

Таблица 2. Фармакопейные требования к качеству и безопасности субстанции и таблеток нифедипина

Фармакопея	Идентификация	Родственные примеси				Растворение	Количественное определение	
		Метод	Допустимое содержание примесей, %					
			примесь А (нитрофенилпиридиновый аналог)	примесь В (нитрозофенилпиридиновый аналог)	единичная неидентифицируемая примесь			сумма неидентифицируемых примесей
Европейская фармакопея (ЕФ)	<i>субстанция</i>							
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ИКС ➤ Температура плавления ➤ ТСХ ➤ Качественная реакция 	ВЭЖХ	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,3	-	Потенциметрическое титрование, 98,0 – 102,0 %
Британская фармакопея (БФ)	<i>субстанция</i>							
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ИКС ➤ Температура плавления ➤ ТСХ ➤ Качественная реакция 	ВЭЖХ	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,3	-	Потенциметрическое титрование, 98,0 – 102,0 %
Фармакопея США (ФСША)	<i>субстанция</i>							
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ИКС ➤ УФС ➤ ВЭЖХ 	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	-	-	-	ВЭЖХ, 98,0 – 102,0 %
	<i>таблетки</i>							
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ УФС ➤ ВЭЖХ 	ВЭЖХ	≤ 2,0	≤ 0,5	-	-	УФС, 5-17 % за 4 ч, 43-80 % за 12 ч ≥ 80 % за 24 ч ВЭЖХ, 10-30 % за 3 ч, 40-65 % за 6 ч ≥ 80 % за 12 ч	ВЭЖХ, 90,0 – 110,0 %
Государственная Фармакопея Республики Казахстан (ГФРК)	<i>субстанция</i>							
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ИКС ➤ Температура плавления ➤ ТСХ ➤ Качественная реакция 	ВЭЖХ	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,3	-	Потенциметрическое титрование, 98,0 – 102,0 %
	<i>таблетки</i>							
		ВЭЖХ	≤ 1,0	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 1,5	В соответствии с требованиями общей	ВЭЖХ, 90,0 – 110,0 %

вания к содержанию неидентифицированных примесей, а главное, сумме неидентифицированных примесей не регламентированы.

Как видно из данных таблицы 2, требованиям ФСША по данному показателю удовлетворяют препараты № 7, 8 и 13. Спецификации производителей № 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11 и 12 регламентируют более жесткие требования, чем ФСША. Превышение требований производителей к собственной продукции в сравнении с фармакопейными стандартами является вполне закономерным случаем в фармацевтической практике, так как оно обосновано валидированностью производственных процессов, проведением аналитических испытаний в примерно одинаковых условиях, другими словами отсутствием факторов, влияющих на разброс аналитических данных. Препараты нифедипина, зарегистрированные на рынке РК и неудовлетворяющие по данному показателю даже фармакопейным нормам, отсутствовали.

Количественное определение. Как правило, для данной цели используют те же методы, что и для

идентификации. Метод УФС применяется для определения содержания нифедипина в препаратах № 1, 2, 5 и 7. Большинство же производителей отдадут предпочтение ВЭЖХ (№ 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 и 13). Оба метода дают правильные и воспроизводимые результаты. К преимуществам последнего метода следует отнести возможность выполнения идентификации, определения родственных примесей и количественного определения активного вещества в таблетках в одних условиях, т.е. по одной методике. Спецификации всех зарегистрированных препаратов характеризуются одинаковыми требованиями к диапазону определяемых содержаний: отклонение нормируется в пределах от ±5% до ±10%.

Таким образом, сравнительный анализ требований к качеству и безопасности таблеток нифедипина, зарегистрированных на рынке РК, показывает наиболее жесткое нормирование их показателей в спецификациях препаратов № 3, 4, 5 и 6. Относительно мягкие требования характерны для препаратов № 7, 8 и 13, но и они обусловлены лишь отсутствием ограничений на

Таблица 3. Требования к качеству и безопасности таблеток нифедипина в спецификациях производителей

№	Торговое наименование	Идентификация	Родственные примеси				Растворение	Количественное определение	
			Метод	Допустимое содержание примесей, %					
				примесь А (нитрофенилпиридиновый аналог)	примесь В (нитрозофенилпиридиновый аналог)	единичная неидентифицируемая примесь	сумма неидентифицируемых примесей		
1.	Фенигидин	➤ ТСХ ➤ УФС	ТСХ	-	-	Одно пятно ≤ 2,0	Два пятна ≤ 1,0	УФС, ≥ 75 % за 45 мин	УФС, 90,0 – 110,0 %
2.	Нифедипин-Н.С.	➤ ТСХ ➤ УФС	ТСХ	-	-	Одно пятно ≤ 1,0 Другие пятна ≤ 0,5	≤ 2,0	УФС, ≥ 75 % за 45 мин	УФС, 90,0 – 110,0 %
3.	Коринфар	➤ ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,5	≤ 1,0	УФС, 30-50 % за 10 мин, 50-70 % за 30 мин, 70-95 % за 3 ч	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
4.	Коринфар ретард	➤ ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,5	≤ 1,0	УФС, 30-50 % за 10 мин, 50-70 % за 30 мин, 70-95 % за 3 ч	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
5.	Коринфар уно 40	➤ ТСХ ➤ УФС ➤ ВЭЖХ	➤ ТСХ ➤ ВЭЖХ	- ≤ 0,2	- ≤ 0,2	≤ 1,0 ≤ 0,2	≤ 1,0 ≤ 1,0	УФС, ≥ 75 % за 6 ч	ВЭЖХ, УФС, 95,0 – 105,0 %
6.	Нифедипин Шгада	➤ ТСХ ➤ ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,3	≤ 0,7 ≤ 1,0 (сумма всех примесей)	УФС, 42-62 % за 30 мин, 62-82 % за 60 мин, ≥ 80 % за 2 ч, ≥ 90 % за 4 ч,	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
7.	Никардия ретард	ТСХ	ВЭЖХ	≤ 2,0	≤ 0,5	-	-	УФС, 40-70 % за 3 ч, 50-75 % за 4 ч, ≥ 70 % за 8 ч	УФС, 90,0 – 110,0 %
8.	Нифедипин	➤ ТСХ ➤ ВЭЖХ	ВЭЖХ	? 1,0	? 0,5	-	-	УФС, ≥ 70 % за 60 мин	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
9.	Кордипин	ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 1,5	УФС, ≥ 80 % за 20 мин	ВЭЖХ, 90,0 – 105,0 %
10.	Кордипин ретард	ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,2	≤ 0,8 ≤ 1,5 (сумма всех примесей)	УФС, 25-45 % за 1 ч, 35-55 % за 2 ч, 55-75 % за 4 ч, ≥ 75 % за 8 ч	ВЭЖХ, 90,0 – 110,0 %
11.	Кордипин	➤ ТСХ	➤ ВЭЖХ	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 1,0	УФС,	ВЭЖХ,

содержание единичной неидентифицированной примеси и суммы неидентифицированных примесей. Ни в одном случае уровень требований к качеству и безопасности не отмечен ниже фармакопейных норм.

Полученные результаты позволили установить национальные требования, положенные в основу монографии ГФ РК "Нифедипин, таблетки". Сущность этих требований может быть выражена в следующем:

- наиболее приемлемым в контроле качества таблеток является метод ВЭЖХ, который должен быть предложен для идентификации, родственных примесей и количественного определения активного вещества;

- определение родственных примесей должно выполняться по методике производителя, т.е. в соответствии с требованиями стандарта организации;

- нормирование родственных примесей должно быть проведено по содержанию примеси А (не более 1,0 %), примеси В (не более 0,5 %), единичной неидентифицированной примеси (не более 0,5 %), суммы неидентифицированных примесей (не более 1,5 %);

- условия выполнения идентификации и количественного определения должны быть идентичными;

- методика ВЭЖХ для контроля качества таблеток нифедипина должна быть гармонизирована с ЕФ путем модификации методики ЕФ на субстанцию нифедипина* с последующей ее валидацией и апробацией на образцах лекарственных препаратов, отобранных из сети распределения;

- нормы отклонения количественного содержания нифедипина в таблетке должны быть ограничены значением ±10%;

Примечания: *) На использование стандартов ЕФ для разработки монографий ГФ РК получено официальное разрешение Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения Со-вета Европы (патентообладатель).

- определение скорости растворения должно выполняться в соответствии с требованиями стандарта организации (методика производителя) без регламентирования допустимых пределов в связи с присутствием на рынке таблеток с модифицированным высвобождением;

- определение остальных показателей качества (например, "Микробиологическая чистота") должно проводиться в соответствии с требованиями общих статей ГФ РК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тулегенова А.У. Концепция введения монографий на лекарственные препараты в Государственную фармакопею Республики Казахстан - Фармация Казахстана, 2008, N.10, с. 8-12; 2. Тулегенова А.У., Жунусова Г.К. Лекарственные препараты гликлазида на рынке Республики Казахстан: сравнительный анализ качества и национальные требования. - Биомедицина, 2009, N.2, с.20-24; 3. О признании международных фармакопей и классификации лекарственных средств на территории Республики Казахстан. Приказ Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 21 от 11 февраля 2004 г.

SUMMARY

The comparative analysis of medicinal products of nifedipine in the market of Kazakhstan Republic and national requirements to their quality

A.Tulegenova, T.Abramova

With the purpose of development of the State pharmacopoeia monography of Kazakhstan Republic, the comparative analysis of quality and safety of nifedipine medical products in the registered tablet forms has been carried out. The requirements regulated by manufacturers and pharmacopoeias are put in a basis of the analysis, recognized working in Kazakhstan Republic. In the result, national requirements to quality and safety of solid dosed nifedipine preparations was established and published in monography "Nifedipine, tablets" of State pharmacopoeia of Kazakhstan Republic. Development of monography of State pharmacopoeia of Kazakhstan Republic will allow to provide the pharmaceutical market of Republic with qualitative and safe preparations of gliclazide.

Поступила 15.09.2009

Субпопуляции лимфоцитов и аутоантитела у больных ревматоидным артритом и репродуктивными герпесвирусными инфекциями

С.М.Курбанова, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет;

Национальный центр онкологии, г.Баку

В настоящее время ревматоидный артрит (РА) относят к органоспецифическим (системным) формам аутоиммунно-воспалительной патологии, в патогенезе которой ведущая роль отводится сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев приобретенного иммунитета, которые и ведут к развитию основного патологического субстрата заболевания - прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани суставных хрящей и синовиальных оболочек. При этом патологический процесс, лежащий в основе РА, относится к аутоиммунным процессам, при которых образуется широкий спектр как органоспецифических, так и органонеспецифических аутоантител, участвующих в иммунных (аутоиммунных) реакциях, которые рассматриваются как нежелательный "побочный" компонент развивающегося иммунного ответа, в процессе которого происходит повреждение клеточных элементов и основного межклеточного вещества соединительной ткани [9].

В периодической научной литературе немало

опубликованных за последние 20 лет разноречивых сообщений о вероятной причастности к этиопатогенезу РА различных вирусов. Однако, многочисленные попытки идентифицировать конкретный "возбудитель" РА среди вирусов, так и не увенчались успехом [1, 2].

После доказательства иммунозависимой природы РА вирусы стали рассматриваться как потенциальные инициаторы "перестройки" иммунологической реактивности на иммунопатологический лад, "запускающие" каскад иммунологических реакций, обуславливающих, в итоге, развитие РА. При этом, согласно мнению целого ряда исследователей, к инициации развития РА, обусловленного таким механизмом, скорее всего, могут быть причастны вирусы, обладающие способностью не только индуцировать развитие аутоиммунных реакций, но и длительно персистировать в организме [8].

В качестве таковых, в литературе, чаще всего рассматривают вирусы из семейств Herpesviridae: вирусы

простого герпеса (HSV) и Эпштейна-Барр (EBV).

Располагая результатами серологического обследования крови группы больных РА на наличие в них антител к HSV и EBV [2, 4, 5], мы поставили перед собой вопрос о том, могут ли протекающие в репродуктивной форме HSV- и EBV-инфекции у больных РА способствовать формированию в организма иммунопатологического состояния, на фоне которого вероятность развития РА может возрасти.

Серологически обследовав группу больных РА на наличие у них антител к трем вирусам из семейства Herpesviridae: вирусу простого герпеса (HSV), вирусу цитомегалии и вирусу Эпштейна-Барр (EBV) и сравнив полученные результаты, мы установили, что статистически устойчивое различие между частотами выявления антител к HSV и CMV у больных РА и здоровых лиц отсутствовало, но выявилось только в отношении выявления антител к EBV (anti-EBV) - у больных РА последние выявились чаще, чем у здоровых лиц [6].

Далее мы сравнили результаты иммунологического обследования серопозитивных в отношении этих вирусов больных РА и группы здоровых лиц и установили, что у больных РА, как имевших в крови антитела к HSV и EBV, так и не имевших этих АТ изменения количества в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперных (Т-х) и Т-супрессорных (Т-с) лимфоцитов, а также изменения уровней альфа-интерферона, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и аутоантител (Ауто-АТ) регистрировались значительно чаще, чем у здоровых лиц.

В то же время, по частоте регистрации этих признаков иммунологических сдвигов серопозитивные в отношении HSV и EBV больные РА не имели статистически устойчивых отличий от серонегативных больных РА [7].

Несмотря на это, мы предположили, что иммунологические различия могут иметься у тех больных РА, у которых выявлены серологические маркеры репродукции HSV и EBV - специфические антитела класса IgM. Учитывая это предположение, мы из общей группы серопозитивных больных РА выделили пациентов, имеющих такие антитела. Результаты обследования этих пациентов приведены в таблице 1.

Как следует из этой таблицы, среди герпетических инфекций, у больных РА наиболее часто в репродуктивной форме протекали инфекции, вызванные HSV и EBV.

Таблица 1. Частота выявления маркеров репродукции HSV и EBV (соответствующих IgM-антител) у больных РА

Выявленные маркеры репродукции	Число больных
Только anti-HSV	80 (39,6%)
Только anti-EBV	23 (11,4%)
anti-HSV и anti-EBV	35 (17,3%)
Всего	202 (100,0%)

Намереваясь сравнить состояние иммунного статуса и интенсивности аутоиммунных процессов у больных РА с такими инфекциями, мы сравнили результаты определения у них некоторых из упомянутых выше иммунологических показателей. При этом были приняты во внимание: частота снижения в крови Т-х более, чем на 30%, повышение в крови Т-с более, чем на 30%, повышение в крови уровня ЦИК более, чем в 2 раза и повышение (не менее, чем двукратное, по сравнению с неинфицированными больными РА) суммарной частоты выявления Ауто-АТ: антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (АМА), антигладкомышечных (ASMA), а также антител к односпиральной ДНК (anti-ss-DNA) и двухспиральной ДНК (anti-ds-DNA). Результаты проведенного нами сопоставления названных иммунологических показателей у больных РА сведены в таблицу 2.

Сравнивая частоту выявления изменений приведенных в таблице 2 иммунологических показателей, нетрудно прийти к заключению о том, что у больных РА, имеющих одновременно серологические маркеры репродукции как HSV, так и EBV частота изменения показателей иммунологической реактивности и повышения интенсивности аутоиммунных процессов превосходила аналогичные показатели у больных РА, у которых были выявлены маркеры репродукции одного из вирусов.

Данный факт, хотя и не раскрывал истинной роли смешанной инфекции, вызванной у больных РА HSV и EBV в этиопатогенезе этого заболевания, но косвенно указывал на то, что развитие такой инфекции чаще сопровождалось усилением интенсивности аутоиммунных процессов. Именно этот факт, в свою очередь, позволяет предполагать, что одновременное развитие двух репродуктивных инфекций создает условия для более выраженной иммунопатологической перестройки, на фоне которой вероятность развития аутоиммунной патологии и, возможно, в том числе, формирование иммунологической подоплеки, способствующей в дальнейшем развитию РА.

Таблица 2. Частота обнаружения изменений иммунологических показателей и выявления аутоантител у больных РА, имевших маркеры репродуктивных герпесвирусных инфекций

Маркеры репродукции	Число больных	Снижение Т-х	Повышение Т-с	Повышение уровня ЦИК	Выявление Ауто-АТ
Только anti-HSV	19	36,8%	84,2%	94,7%	89,5%
Только anti-EBV	14	50,0%	85,7%	92,9%	92,9%
anti-HSV и anti-EBV	20	80,0%	100%	100%	100%

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М.. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. - Тер. архив, 2001, N.2, с.72-75; 2. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание? - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54; 3. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. - Georgian Medical News (Tbilisi-New-York), 2009, N.1, с.65-67; 4. Курбанова С.С., Мамедов М.К. Антитела к антигенам различных онкогенных вирусов у больных ревматоидным артритом. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.2, с.82-83; 5. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейн-Барр у больных ревматоидным артритом. - Биомедицина, 2007, N.4, с.40-41; 6. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры репликативных герпесвирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. - Современ. достижения азерб. медицины, 2008, N.1, с.156-159; 7. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Показатели иммунного статуса и интенсивности аутоиммунных реакций у больных ревматоидным артритом с репликативными инфекциями, вызванными герпесвирусами. - В кн.: Тезисы 3-го Национального конгресса иммунологов Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.213-215; 8. Мамедов М.К., Курбанова С.А. О роли вирусных инфекций в этиопатогенезе ревматоидного артрита. - Современные достижения азербайджанской меди-

цины, 2008, N.2, с.174-181; 9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. - Тер.архив, 2004, N.5, с.5-7.

SUMMARY

Lymphocytes subpopulation and autoantibodies at rheumatoid arthritis patients with reproductive herpesviral infection

S.Kourbanova, M.Mamedov

The authors have compared results of quantitation of immunologic parameters and detection of autoantibodies at rheumatoid arthritis (RA) patients who had IgM antibodies against antigens of Herpes simplex and Epstein-Barr viruses.

It was demonstrated that immunologic disorders and autoantibodies detection frequency at RA patients with IgM-antibodies to HSV and EBV were higher than at RA patients who had IgM-antibodies to HSV or EBV.

Поступила 13.11.2009

Физические методы лечения и потребность в них в системе восстановительного лечения

Н.Ю.Мамедова

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

При обосновании потребности населения в физиотерапевтической помощи, мы исходили из современных подходов к термину "потребность", которая в отличие от терминов "нуждаемость и спрос" включает в себя более объективное содержание [5]. Понятие нужда (чувство нехватки чего то) и спрос (финансово гарантированная нужда), для формирования рынка медицинских услуг в целом, а физиотерапевтических услуг в частности, могут иметь косвенные значения, так как, медицинские услуги относятся к особым видам товаров, маркетинг которых относительно больше управляется институтом государства [4, 6]. Поэтому, в нашей работе нацеленной на формирование сети физиотерапевтических подразделений в системе восстановительной медицины, в понятие потребность в физиотерапевтической помощи, включалась объективно обусловленная необходимость применения физиотерапевтических процедур, для достижения эффективности лечения, профилактики и реабилитации [7, 8, 9]. Следовательно, исходным (базовым) критерием для оценки потребности физиотерапевтической помощи будет состояние здоровья населения.

На 1000 взрослого населения в Азербайджане по материалам обращаемости приходится 601,1 случаев

заболеваний, среди которых наиболее частыми являются острые респираторные инфекции (245,5%).

Из числа хронических заболеваний наиболее часто встречаемыми патологиями населения являются ишемическая болезнь сердца (54,8%), гастриты и дуодениты (60,5%), хронические бронхиты (40,5%), гипертоническая болезнь (25,5%).

Относительно заметными являются уровни острого бронхита (25,5%), хронической пневмонии и эмфиземы лёгких (14,5%), неинфекционного энтерита и колита (12,5%), а также острой пневмонии (10,0%), бронхиальной астмы (8,0%), ревматизма (10,5%), хронического холецистита (10,0%). В соответствии с заключениями экспертов и стандартами объёма физиотерапевтической помощи (приложение) потребность больных терапевтического профиля в физиотерапевтических услугах непостоянна и в первую очередь зависит от диагноза основного заболевания [5].

Наши данные об уровне нуждаемости терапевтических больных в физиотерапевтической помощи также приведены в таблице 1. Из этих данных очевидно, что в среднем каждый третий больной терапевтического профиля (уровень заболеваемости 601,1%, уровень потребности в физиотерапевтической помощи

Таблица 1. Потребность в физиотерапевтических назначениях больных терапевтического профиля в амбулаторно-поликлинических учреждениях

Наименование заболеваний и их групп (классов)	Число заболеваний на 1000 взрослого населения	Число нуждающихся в физиотерапевтической помощи на 1000 взрослого населения
Болезни органов дыхания	368,0	145,7
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	245,5	105,4
Острый бронхит	25,5	8,9
Хронический бронхит	40,5	17,4
Пневмония острая	10,0	3,8
Хроническая пневмония, эмфизема лёгких	14,5	5,2
Бронхиальная астма	8,0	2,6
Прочие болезни органов дыхания	24,0	2,4
Болезни системы кровообращения	110,8	27,1
Ревматизм	10,5	2,9
Гипертоническая болезнь	25,5	7,9
Гипотензия	8,0	3,0
Ишемическая болезнь сердца	54,8	10,9
Прочие болезни системы кровообращения	12,0	2,4
Болезни органов пищеварения	97,8	36,4
Гастрит и дуоденит	60,5	24,8
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	4,8	1,4
Неинфекционный энтерит и колит	12,5	3,8
Хронический гепатит	2,0	0,3
Хронический холецистит	10,0	3,7
Прочие заболевания органов пищеварения	8,0	2,4
Прочие заболевания	24,5	2,4
Итого	601,1	211,6

211,6‰), нуждается в физиотерапевтической помощи.

По значимости в формировании потребности в физиотерапевтической помощи на первом месте - болезни органов дыхания, а на втором - болезни органов пищеварения, хотя в структуре заболеваемости на втором месте - болезни системы кровообращения.

Это свидетельствует, что ранг патологии в структуре заболеваемости не всегда соответствует рангу её в структуре потребности в физиотерапии [10].

По роли в формировании потребности населения в физиотерапии, заболевания терапевтического профиля занимают ранги по следующей последовательности: острые респираторные инфекции; гастрит и дуоденит; хронический бронхит; ишемическая болезнь сердца; острый бронхит; гипертоническая болезнь; хроническая пневмония и эмфизема лёгких и другие [1, 2].

Перечень видов физиотерапевтических процедур, число назначений этих процедур и суммарное количество процедур необходимое для полного удовлетворения нужды пациентов с заболеваниями терапевтического профиля приведены в таблице 2. Из этих данных очевидно, что ведущим видом физиотерапев-

тического назначения является УФ облучение (в год на 1000 взрослого населения 267, 5 назначений). Последующие четыре места приходятся на индивидуальную электроаэрозольтерапию, УВЧ - терапию, местную дарсонвализацию и ингаляцию (соответственно 143,3; 123,7; 116,3 и 105,4 назначения на 1000 взрослого населения). По сути дела эти пять видов физиотерапевтических методов лечения достаточны для количественного удовлетворения основной части потребности больных терапевтического профиля.

По числу назначений во вторую пятёрку входят следующие виды физиотерапевтических методов: лекарственный электрофорез, СМТ-терапия, гальванизация, ДМВ и ванны (соответственно: 67,4; 41,9; 28,5; 28,4 и 24,3 назначения на 1000 взрослого населения). В практике врачей хирургического профиля в амбулаторно-поликлинических учреждениях наиболее часто встречаются механические травмы, ожоги, болезни прямой кишки, вен, костей, мышц, сухожилий и суставов, флегмоны, абсцессы [11]. По экспертным оценкам в среднем половина контингента врачей хирургического профиля нуждается в физиотерапевтической помощи (60,7 случаев на 1000 взрослого населения). По

Таблица 2. Потребность в физиотерапевтических процедурах больных терапевтического профиля в амбулаторно-поликлинических учреждениях

Виды назначений	Число назначений на 1000 взрослого населения	Среднее число процедур на одно назначение	Число процедур на 1000 взрослого населения
1. Гальванизация	28,5	8	228
2. Лекарственный электрофорез постоянным, диадинамическим, синусоидальным модулированными токами	67,4	12	808,8
3. Электросон (в том числе и церебральная электроанальгезия)	14,9	10	149
4. Диадинамотерапия	3,8	8	30,4
5. СМТ-терапия	41,9	10	419
6. Токи надтональной частоты	10,9	8	87,2
7. Дарсонвализация местная	116,3	10	1163
8. Флюктуоризация	6,7	8	53,6
9. Индуктотермия	7,6	8	60,8
10. УВЧ-терапия	123,7	8	989,6
11. Дециметроволновая терапия (ДМВ)	28,4	10	284
12. Сантиметроволновая терапия (СМВ)	8,9	8	71,2
13. Магнитотерапия низкочастотная	23,8	10	238
14. Аэроионотерапия	3,0	10	30
15. Электроаэрозольтерапия	143,3	8	1146,4
16. УФО облучение общих и местных	267,5	8	2140
17. Облучение другими источниками света, включая лазер	8,0	10	80
18. Электросветовая лампа	2,9	10	29
19. Ультразвуковая терапия	8,9	10	89
20. Фонофорез	13,4	10	134
21. Ингаляция	105,4	12	1264,8
22. Ванны пресные, аромат., минер. лекарств.	24,3	10	243
23. Ванны искусственные газовые, радоновые	19,1	10	191
24. Души (любые)	3,0	12	36
25. Подводный душ-массаж	7,9	8	63,2
26. Парафиновые аппликации	36,6	10	366
27. Аппликации грязи торфа, глины	12,7	12	152,4
28. Электрогрязь	1,7	10	17
29. Местная нафталановая процедура	11,8	10	118
30. УВЧ-индуктотермия	17,4	8	139,2
31. Рефлексотерапия	1,4	8	11,2

сравнению с контингентом врачей терапевтов больные хирургического профиля относительно часто нуждаются в назначении физиотерапевтических процедур.

Нуждаемость больных в физиотерапевтической помощи относительно высока при болезнях суставов (из 13,0 больных 8,8 в расчёте на 1000 населения) [3]. Относительно низка потребность в физиотерапии у амбулаторных больных с ожогами (соответственно из 4,0 больных 1,3 на 1000 населения) и флегмоной и абсцессами (из 14,5 больных 5,6 на 1000 населения).

Из-за изменчивости потребности больных в физиотерапии при различных заболеваниях ранги хирургических заболеваний в структуре заболеваемости и нуждаемости в физиотерапевтических процедурах не всегда соответствуют друг другу.

В перечень видов назначений, необходимых больным хирургического профиля входит 24 наименования. По размеру потребности в первую пятёрку необходимых видов назначений относятся: УВЧ-терапия, УФ облучение, местная дарсонвализация, местная нафталановая процедура и лекарственный электрофорез (соответственно 76,3; 56,8; 45,9; 45,6 и 41,6 назначений на 1000 взрослого населения). Относительно низкий размер потребности больных хирургического профиля отмечен по назначениям: электросон, фонофорез, ванны, души (2,1 назначений на 1000 взрослого населения). По размеру потребности во вторую пятёрку включаются следующие виды физиотерапевтических назначений: низкочастотная магнитотерапия, ультразвуковая терапия, светолечение (без

Таблица 3. Суммарная потребность больных в физиотерапевтической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях

Виды назначений	Число назначений на 1000 взрослого населения	Число процедур на 1000 взрослого населения
1. Гальванизация	31,1	248,8
2. Лекарственный электрофорез постоянным, диадинамическим, синусоидальным модулированными токами	169,8	1888,0
3. Электросон (в том числе и церебральная электроанальгезия)	27,4	264,6
4. Диадинамотерапия	40,2	321,6
5. СМТ-терапия	55,5	555,0
6. Токи надтональной частоты	24,0	199,0
7. Дарсонвализация местная	218,0	2088,2
8. Флюктуоризация	13,6	108,8
9. Индуктотермия	27,5	220,0
10. УВЧ-терапия	201,4	1611,2
11. Дециметроволновая терапия (ДМВ)	95,5	897,6
12. Сантиметроволновая терапия (СМВ)	17,6	140,8
13. Магнитотерапия низкочастотная	49,5	445,0
14. Аэроионотерапия	4,7	47,0
15. Электроаэрозольтерапия	283,4	2547,4
16. УФО облучение общий и местный	378,4	3179,4
17. Облучение другими источниками света, включая лазер	82,6	759,2
18. Электросветовая лампа	3,6	36,0
19. Ультразвуковая терапия	112,3	989,4
20. Фонофорез	18,8	188,0
21. Ингаляция	105,4	1264,8
22. Ванны пресные, аромат., минер. лекарств.	81,3	808,8
23. Ванны искусственные газовые, радоновые	34,3	312,6
24. Души (любые)	21,3	157,8
25. Подводный душ-массаж	18,4	147,8
26. Вытяжение	27,8	166,8
27. Парафиновые аппликации	77,7	773,8
28. Аппликации грязи торфа, глины	53,7	281,2
29. Электрогрязь	4,4	44,0
30. Местная нафталановая процедура	95,4	928,0
31. УВЧ-индуктотермия	17,4	139,2
32. Рефлексотерапия	21,0	116,2
33. Дыхательная гимнастика	35,5	355,0
34. Сауна	8,8	88,0
35. Механотерапия	18,3	193,4
36. Франклинизация	15,2	121,6
37. Обтирания	15,2	152,0
38. Обливания	11,7	147,0
39. Вибромассаж	11,0	88,0
Итого	2531,7	

УФО), парафиновые аппликации и вытяжение (соответственно 38,4; 36,6; 33,4; 30,7 и 27,8 назначения на 1000 взрослого населения). Состав физиотерапевтических назначений как в первой, так и во второй пятёрке для терапевтических и хирургических больных друг от друга отличается.

Вычисление суммарной потребности больных в физиотерапевтической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях, показало, что в зависимости от вида физиотерапевтического метода лечения её размеры колеблются в широких пределах: от 3,6 (по применению электросветовой ванны) до 378,4 (УФО облучение общее и местное) в расчёте на 1000 взрослого населения (таблица 3).

Принимая во внимание такой большой разрыв

между величинами потребности населения в различных видах физиотерапии для оценки их применения в практике мы провели условную градацию по величине числа назначений на 1000 взрослого населения.

В первую группу включены наиболее широко применяемые методы (число назначений более 200 на 1000 взрослого населения в год): местная дарсонвализация, ЛФК и массаж. Вторая группа физиотерапевтических методов отличалась относительно меньшим объёмом назначений (среднее применение - число назначений 100-200 на 1000 взрослого населения): лекарственный электрофорез, ультразвуковая терапия, ингаляция.

Умеренное применение (третья группа) считалось число назначений 20-100. В эту группу включены: гальванизация, электросон, диадинамотерапия,

СМТ-терапия, токи надтональной частоты, индуктотермия, ДМВ, магнитотерапия низкочастотная, светолечение (без УФО), ванны, души, вытяжение, парафиновые аппликации, аппликации грязи, местные нафталановые процедуры, рефлексотерапия. В группу низкого уровня применения (число назначений менее 20 на 1000 взрослого населения) относятся: флюктуоризация, СМВ, аэроионотерапия, электросветовая ванна, фонофорез, подводный душ-массаж, электрогрязь, УВЧ-индуктотермия, механотерапия, франклинизация, вибромассаж.

Следует отметить, что из числа физиотерапевтических процедур для которых установлены условные единицы на выполнение (приказ МЗ СССР 1440 от 21.12.1984 г.) отдельные виды, по заключениям экспертов, редко применяются.

К ним относятся: гальванизация, электрофорез (полостные), гидрогальванические камерные ванны, полостная дарсонвализация, индуктотермоэлектрофорез, вихревые и контрастные ванны, ванны по Гауффе, субкавальные кишечные ванны, грязелечение внутриполостное с аппликациями, нафталановые ванны. Потребность в этих процедурах была меньше единицы в расчёте на 1000 взрослого населения. Суммарное количество заболеваний в год регистрируемые в амбулаторно-поликлинических условиях составило 1166,6 на 1000 взрослого населения. Суммарная величина потребности больных в физиотерапевтических назначениях с учётом всех видов (без ЛФК и массажа) составила 2531,7 на 1000 взрослого населения. Таким образом на одного больного в год приходится планировать 2,53 видов физиотерапевтических назначений. Полученные нами данные о потребности населения в физиотерапевтической помощи по суммарной величине более 3 раз превышает таковую установленную в конце 60-х годов в СССР при обосновании нормативов лечебно-профилактической помощи [12, 13]. Причиной отмеченного является, в первую очередь, изменение уровня и структуры заболеваемости, что порождает повышенную потребность в применении физиотерапевтических методов для восстановительного лечения в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Заметное увеличение потребности населения в физиотерапевтической помощи свидетельствует о необходимости пересмотра тактики к формированию физиотерапевтических служб в системе лечебно-профилактических учреждений [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В.М, Физические факторы в профилактике, лечении и медицинской реабилитации - М. 1987. - 154 с. 2. Боголюбов В.М., Улащик В.С. Принципы современной физиотерапии//Клин.мед.-1984.-№8.-С.5-9. 3. Григорьева В.Д. // Современные проблемы физической терапии больных с заболеваниями суставов. // Вопр. курортол.-1998. - №4.- с.1-7. 4. Мамедова Н.Ю. Методические аспекты изучения объема физиотерапевтических услуг при реабилитации больных в амбулаторных условиях.// АМАТИ named after A.Aliev "Modern problems of population health care" 1997 г., стр. 130-132. 5. Мамедова Н.Ю. Обоснование места физиотерапевтических услуг в составе отраслевых стандартов объема медицинской помощи // Методические рекомендации 2002 г., 45 с. 6. Мамедова Н.Ю. Физические методы лечения и их организация в лечебно-профилактических учреждениях. Я.Ялийев ад.АДШТИ-нун елми ясярляринин мяжмуяси. 2004, с.181-184. 7. Мамедова Н.Ю. Методология формирования сети физиотерапевтических подразделений в составе амбулаторно-поликлинических учреждений. "Саьламылыг" журналы, 2005, №4, сяш.105-110. 8. Мамедова Н.Ю. О возможностях амбулаторно-поликлинических учреждений по медицинской реабилитации. Конференция "Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана". Сборник научных трудов. 2000 г., I том, стр.221-225. 9. Корректирующие методы физиотерапии-основа для эффективности восстановительной медицины. Я.Ялийев ад.АДШТИ-нун 70 иллик йубилейиня сяьр олунмуш елми ясярляринин мяжмуяси, 2005, сяш.175-190. 10. Мамедова Н.Ю. Новые технологии восстановительного лечения в составе стандартов медицинской помощи ж-л "Биомедицина" 2004, №4; с.27-30. 11. Медицинская реабилитация / под ред. В.М. Боголюбова, М.; Медицина, 1998. - т.3.- С.3-146. 12. Пономаренко Г.Н. Искусственные физические факторы, применяемые в пульмонологии//Физ. методы леч. в пульмонологии.-Спб.-1997.-С.42-97. 13. Разумов А.Н., Бобровицкий И.П. Организационно-методологические концепции формирования восстановительной медицины, курортологии, и физиотерапии. - Здравница 2002.-Москва.-2002,-с.13-16. 14. Разумов А.Н., Семенов Б.Н., Богатырева Г.В., Орехова Э.М. - Проблема разработки и пересмотра нормативных документов в области организации санаторно-курортной и физиотерапевтической помощи населения России (Вопр.курорт.физиологии и ЛФК, 1998, № 5).

SUMMARY

Physical methods of treatment and it's needs in the system of rehabilitation treatment N.Mamedova

In the presented research work the data about formation of requirement of the population in physiotherapeutic treatment with diseases of therapeutic, surgical profiles is presented. The list of physiotherapeutic procedures, number of appointments of these procedures and total quantity of procedures necessary for full satisfaction of need of patients with diseases of therapeutic and surgical profiles is presented.

Поступила 18.11.2009

Состояние биоценоза кишечника у детей грудного возраста с вторичной лактазной недостаточностью при ротавирусной инфекции

С.С.Джафарова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

На сегодняшний день острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости. Такие этиологические агенты, как сальмонелла, шигелла вызывают лишь не более 10% всех случаев кишечных инфекций, тогда как открытый менее 30 лет назад ротавирус является во всем мире одной из наиболее частых причин острых диарей у детей. Доля ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций колеблется от 9-75% [1].

По данным европейских ученых, ротавирусным гастроэнтеритом заболевают от 27 до 50% всех госпитализированных детей раннего, и особенно грудного возраста [2].

Существует мнение о связи ротавирусной инфекции с вторичной лактазной недостаточностью у детей первого года жизни, что по данным различных авторов составляет 100% случаев [3].

Сохраняет свою актуальность значимость состояния микробиотоза кишечника при ротавирусной инфекции. Известно, что у 95-97% детей с ротавирусными диареями отмечается нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, что утяжеляет течение заболевания, способствует формированию затяжных форм кишечных расстройств и длительности бактериовыделения [4, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния микрофлоры кишечника у детей грудного воз-

раста с вторичной лактазной недостаточностью при ротавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование микрофлоры кишечника было проведено у 45 детей с ротавирусной инфекцией (I группа) и у 34 детей с ротавирусно-бактериальной инфекцией (II группа). Контрольную группу составили 30 здоровых детей. В контрольной группе мальчиков было 15 (50%), девочек 15 (50%). В возрасте до 3-х мес. - 8 (26,7%), от 3-6 мес. 7 (23,3%), от 6-9 мес. 6 (20%), от 9-12 мес. - 9 (30%). На естественном вскармливании находилось 13 (43,3%), на искусственном - 11 (36,7%), на смешанном 6 (20%). В I группе в возрасте до 3-х мес. было 39 (86,7%), от 3-6 мес. - 4 (8,9%), от 6-9 мес. - 2 (4,4%) детей. На естественном вскармливании находилось 23 (51,1%), на искусственном вскармливании - 13 (28,8%), на смешанном - 9 (20%) детей. Во II группе в возрасте до 3-х мес. - 15 (44,1%), от 3-6 мес. - 8 (23,5%), от 6-9 мес. - 3 (8,9%), от 9-12 мес. - 3 (8,9%) детей. На естественном вскармливании находилось 12 (35,3%), на искусственном вскармливании - 14 (31,6%), на смешанном - 8 (23,5%) детей.

Всем детям проводились общеклинические - общие анализы крови, кала и мочи, посевы кала, определение дисбактериоза.

Диагностику ротавирусной инфекции осуществляли обнаружением ротавирусного антигена в фекалиях методом электронной микроскопии, путем иммунодиффузной преципитации в геле.

У детей с ротавирусной инфекцией для выявления вторичной лактазной недостаточности применяли "водородно-дыхательный тест" с помощью аппарата EC-60 Gastrolyzer. Нормативный показатель концентрации водорода в выдыхаемом

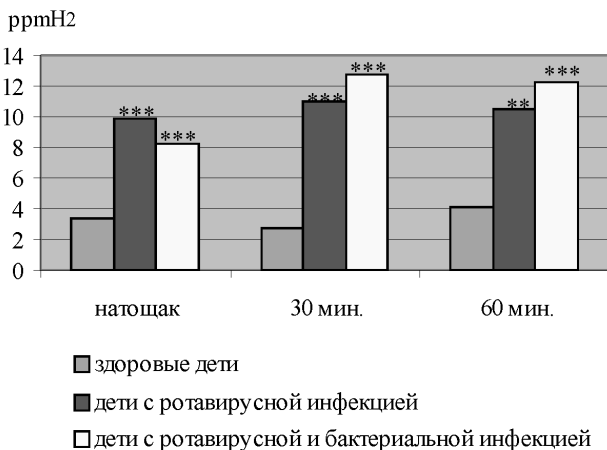


Рис. 1. Уровень водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых детей, детей с РИ и РБИ

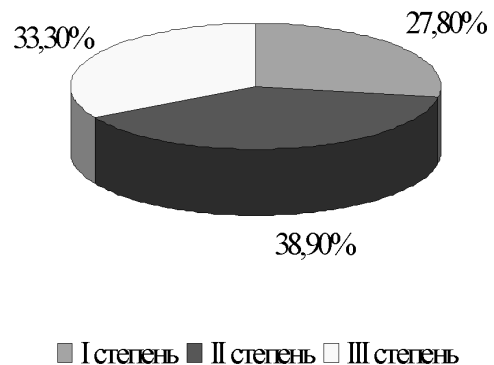


Рис. 2. Распределение детей с РИ в зависимости от степени дисбактериоза

Таблица 1. Степень дисбактериоза у детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания

Группы больных Вид вскармливания Степень дисбактериоза	С РИ (n=18)			С РБИ (n=20)		
	Естественное	Искусственное	Смешанное	Естественное	Искусственное	Смешанное
I степень	3	2	-	4	1	1
II степень	2	3	2	2	5	2
III степень	-	4	2	-	3	2

мам воздухе у детей грудного возраста до 10 ppmH2.

Для статистической обработки использовался параметрический критерий Стьюдента-Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате исследований у 88,6% выявлена вторичная лактазная недостаточность. Концентрация водорода у этих детей была выше нормы и колебалась от 10 до 15 ppmH2 (рисунок 1).

Из 45 детей I группы у 18 (40%), из 34 детей II группы у 20 (58,8%) был выявлен дисбактериоз различной степени. У больных I группы в 27,80% был выявлен дисбактериоз I степени (слабовыраженный дисбактериоз) - анаэробная флора преобладала над аэробной; бифидо- и лактобактерии выделялись в разведении 10⁷-10⁸ в 1 г фекалий. У 38,90% детей был выявлен дисбактериоз II степени, угнетение анаэробных бактерий, условно-патогенные микробы выделялись в разведениях 10⁶-10⁷ в 1 г фекалий. У 33,30% детей был выявлен дисбактериоз III степени (выраженный дисбактериоз), где преобладала аэробная флора, условно-патогенные микробы выделялись в разведениях 10⁵-10⁶ в 1 г фекалий, в некоторых случаях полное отсутствие бифидо-и лактобактерий; резко возросло количество условно-патогенных микроорганизмов. Особенно часто выявлялись патогенный стафилококк, протей, дрожжеподобные грибы рода кандиды, режесинегнойная палочка (рисунок 2). У 30% детей II группы выявлен дисбактериоз I степени, у 45% дисбактериоз II степени, у 25% детей дисбактериоз III степени (рисунок 3).

Нами была выявлена зависимость степени дисбактериоза от вида вскармливания. Установлено, что у детей обеих групп, находящихся на естественном вскармливании развивался дисбактериоз I-II степени, а при докорме молочными смесями и дети, находящи-

еся на искусственном вскармливании развивался дисбактериоз II-III степени (таблица 1).

Данный факт подтверждает наблюдения ряда авторов о влиянии вида вскармливания на выраженность и длительность дисбактериоза у детей грудного возраста с вторичной лактазной недостаточностью при ротавирусной инфекции. К факторам, обуславливающим не только возникновение, но и дальнейшее развитие дисбактериоза являлось также нерациональное применение антибактериальной терапии в анамнезе с первых дней жизни ребенка.

ВЫВОДЫ:

1. Ротавирусная инфекция в 88,6% случаях приводит к нарушению мембранного гидролиза и всасыванию лактозы.
2. У детей грудного возраста с РВИ в 40% случаях, с РБИ в 58,8% случаях развивается дисбактериоз различной степени.
3. Выраженность и степень дисбактериоза у детей грудного возраста с вторичной лактазной недостаточностью при ротавирусной инфекции зависит от вида вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Б.Я., Васильева Р.Н., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусная инфекция. - СПб: Лань, 2000, с.272; 2. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bressee J.I., et al. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. - Emerg. Infect. Dis., 2003, v.9, p.565-57; 3. Горелов А.В., Воротынцева Н.В. Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997, N.3, с.37-40; 4. Румянцев А.Г. Дисбактериоз как индикатор здоровья и показание к терапии у детей: национальный миф и научная реальность. - Детская больница, 2000, N.1, с.75-77; 5. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактериозы кишечника. - Детская больница, 2000, N.1, с.66-74.

SUMMARY

Condition biocenoses of intestines at infants at secondary lactase deficiency with rotavirus infections

S.Jafarova

At 45 infants with rotavirus infection, at 34 - rotavirus-bacterial infection taking place on various kinds of feeding are surveyed. The condition biocenoses intestine at surveyed infants is investigated.

The dysbacteriosis of a various degree is diagnosed for 40% at infants with rotavirus infection and 58,8% - with a rotavirus-bacterial infection. It is established, that expressiveness and a degree of a dysbacteriosis depends on a kind of feeding.

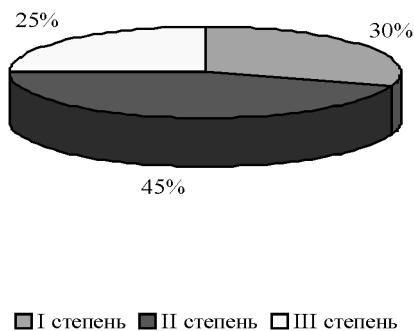


Рис. 3. Распределение детей с РБИ в зависимости от степени дисбактериоза

Поступила 21.11.2009

Содержание цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-4 в смешанной слюне у женщин в менопаузе после консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта

Э.Р.Мусаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта довольно сложны, многообразны и до настоящего времени полностью не раскрыты [1, 2, 3, 4]. Взаимосвязь между соматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта связаны с нарушением метаболизма, гемодинамики, иммунологическими и нейрорегуляторными нарушениями [9].

Заболеваниями, оказывающими прямое воздействие на состояние пародонта, являются гормональные нарушения [5, 6, 7].

Дефицит эстрогенов, характерный для менопаузального периода у женщин приводит не только к существенным иммунологическим и метаболическим сдвигам, но и ускоряет процессы ремоделирования, что способствует возникновению дисбаланса между резорбцией и формированием костной ткани и способствует развитию остеопороза и заболеваний пародонта [7, 8].

Цель исследования: изучение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-4) в смешанной слюне у женщин с менопаузой после различных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Клинические стоматологические исследования проведены у 178 женщин в менопаузе в возрасте от 45 до 65 лет и 30 практически здоровых женщин в возрасте 21-40 лет (контрольная группа). Все обследованные женщины разделены на 4 группы. Первую группу составили 53 (29,8%) женщин, пребывающих в периоде перименопаузы; во вторую группу вошли 52 (29,2%) женщины в постменопаузе; третью группу составили 38 (21,3%) женщин в постменопаузе,отягощенные вторичным остеопорозом; четвертую группу составили 35 (19,7%) женщин в возрасте 44-58 лет, не отягощенные менопаузой и остеопорозом.

Определение содержания цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-4) в смешанной слюне выполнялось иммуноферментным методом. Количественное содержание цитокинов выражалось в мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. При первичном исследовании женщин, пребывающих в различных периодах менопаузы, концентрация ИЛ-1β в ротовой жидкости была соответственно в 2,10; 2,50; 3,50 и в 1,76 раза выше нормативных значений (таблица 1).

У пациенток 3-й группы содержание ИЛ-1β в слюне было существенно выше (в 1,67 раза), чем у пациенток 1-й группы (p<0,01). Учитывая, что данный интерлейкин является провоспалительным цитокином, то его повышение может отражать активность воспалительного процесса в тканях пародонта. Изменения уровней ИЛ-1β в ротовой жидкости при обострениях процесса в пародонте можно расценивать как системный иммунный ответ организма.

Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости было нижеследующим:

При первичном обращении к врачу концентрация ИЛ-4 в ротовой жидкости у женщин в перименопаузе по отношению к нормативному показателю была статистически достоверно выше на 1,18 раза (p<0,05); у женщин в постменопаузе - в 1,49 раза (p<0,01); у женщин III группы - в постменопаузе в сочетании с остеопорозом - в 1,73 раза (p<0,01), а у женщин в возрасте 44-58 лет без менопаузы и остеопороза - этот показатель статистически не достоверно отличался от показателей контрольной группы (p>0,05) (табл. 1).

Данный факт можно рассматривать с двух сто-

Таблица 1. Показатели ИЛ-1β и ИЛ-4 в ротовой жидкости больных при первичном обращении (M±m)

Группы больных	n	Показатели ИЛ-1β	Показатели ИЛ-4
Нормативные значения	30	3,32±0,11 (2,95-3,69)	2,56±0,12 (2,01-3,10)
I группа	53	6,97±0,27** (5,50-7,44)	3,02±0,11** (2,65-3,39)
II группа	52	8,30±0,33** (7,85-8,95)	3,82±0,16** (3,44-4,30)
III группа	38	11,62±0,57** (10,30-12,94)	4,44±0,23** (3,62-5,26)
IV группа	35	5,85±0,43** (5,03-6,67)	2,95±0,14 (2,15-3,75)

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы:

* - p<0,05; ** - p<0,01

Таблица 2. Показатели ИЛ-1β и ИЛ-4 в ротовой жидкости пациенток после санации полости рта и лечения заболеваний пародонта традиционным методом (M±m)

Группы больных	n	Показатели ИЛ-1β	Показатели ИЛ-4
Нормативные значения	30	3,32±0,11 (2,95-3,69)	2,56±0,12 (2,01-3,10)
I группа	15	6,05±0,37** (5,8-6,30)	3,18±0,32* (2,70-3,66)
II группа	15	7,25±0,41** (6,03-8,47)	3,66±0,32** (3,05-4,27)
III группа	15	10,12±0,54** (9,45-11,79)	4,17±0,35** (3,25-5,09)
IV группа	15	3,91±0,23*; ^{^^} (3,01-4,81)	2,98±0,21 (2,85-3,11)

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы:
* - p<0,05; ** - p<0,01

рон. Во-первых, как компенсаторную реакцию организма на обострение хронического воспалительного процесса. Во-вторых, как проявление выраженности хронического воспалительного процесса и, возможно присоединении к нему аутоиммунного компонента. Кроме того, у пациенток 2-й группы значение данного цитокина было достоверно выше (на 26,5%; p<0,01), чем в 1-й группе, а у пациенток 3-й группы - на 47,0% (p<0,01) и 16,2% (p<0,05) выше соответствующих значений, определенных в 1-й и во 2-й группах.

В таблице 2 приведены показатели содержания цитокинов - ИЛ-1β и ИЛ-4 в ротовой жидкости после проведения стандартной методики санации полости рта и традиционного лечения заболеваний пародонта.

Содержание ИЛ-1β в ротовой жидкости после проведения стандартной санации полости рта и традиционного лечения заболеваний пародонта показало следующие результаты: в первой группе содержание ИЛ-1β в 1,82 раза превышали нормативные значения (p<0,01); во второй группе в 2,18 раза (p<0,01), а в третьей - в 3,04 раза (p<0,01). В IV группе у женщин без менопаузы тоже отличались от контроля (p<0,05). В то же время, у пациенток 2-й и 3-й групп концентрация ИЛ-1β в ротовой жидкости была достоверно (в 1,20 раза и 1,67 раза соответственно) выше, чем у па-

циенток 1-й группы.

Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп после проведения санации полости рта и традиционного лечения заболеваний пародонта выявило следующие показатели: в 1-й и 2-й группах они в 1,24 (p<0,05) и 1,43 (p<0,01) раза соответственно превышали нормативное значения. В 3-й группе - в 1,63 раза (p<0,01). При этом концентрация ИЛ-4 в слюне у пациенток 2-й и 3-й групп оставалась выше, чем в 1-й группе.

В таблице 3 представлены результаты содержания ИЛ-1β в ротовой жидкости через 6 и 12 месяцев после проведения стандартной санации полости рта и включения ЗГТ в комплексное лечение заболеваний пародонта.

Как видно из представленной таблицы, по отношению к традиционному методу лечения заболеваний пародонта, включение ЗГТ в общее лечение пациенток значительно улучшает течение патологического процесса в пародонте. Через 6 месяцев после включения ЗГТ, происходит снижение уровня ИЛ-1β в I группе пациенток с уровня 6,05±0,37 до 5,23±0,33 (p<0,01), а через 12 месяцев - до 4,68±0,3 (p<0,01; p<0,01). Снижение статистически достоверно в обоих случаях. Эти данные свидетельствуют о том, что проведение ЗГТ более положительно сказывается у боль-

Таблица 3. Показатели ИЛ-1β в ротовой жидкости больных после санации полости рта в сочетании с ЗГТ через 6 и 12 месяцев (M±m)

Группы больных	n	Показатели ИЛ-1β	
		через 6 месяцев	через 12 месяцев
Нормативные значения	30	3,32±0,11 (2,95-3,69)	
I группа	15	5,23±0,33*; ^{^^} (4,30-6,16)	4,68±0,3*; ^{^^} ;## (3,70-5,66)
II группа	15	6,35±0,44*; ^{^^} (5,85-6,45)	6,05±0,37*; ^{^^} ;# (5,30-6,80)
III группа	15	9,13±0,65*; ^{^^} (8,50-9,76)	8,85±0,59*; ^{^^} (7,25-10,55)
IV группа	15	3,33±0,25 ^{^^} (3,0-3,66)	3,34±0,21 ^{^^} ;# (3,0-3,83)

Примечание: статистически значимая разница с показателями:
1. контрольной группы: * - p<0,05; ** - p<0,01
2. до лечения: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01

Таблица 4. Показатели ИЛ-4 в ротовой жидкости больных через 6 и 12 месяцев после санации полости рта, ЗГТ и протезирования зубных рядов (M±m)

Группы больных	n	Показатели ИЛ-4	
		через 6 месяцев	через 12 месяцев
Нормативные значения	30	2,56±0,12 (2,01-3,10)	
I группа	15	2,85±0,21 (2,15-3,55)	2,65±0,20 [#] (2,01-3,29)
II группа	15	3,00±0,24 ^{^^} (2,50-3,50)	3,02±0,23 [#] (2,90-3,14)
III группа	15	3,65±0,31 ^{**} (3,20-4,70)	3,55±0,29 ^{**} , ^{^^} , ^{##} (2,80-3,24)
IV группа	15	2,58±0,22 ^{##} (2,10-3,06)	2,54±0,21 ^{##} (2,15-2,99)

Примечание: статистически значимая разница с показателями:

1. контрольной группы: * - p<0,05; ** - p<0,01
2. до лечения: ^ - p₀<0,05; ^^ - p₀<0,01

ных, состоящих в перименопаузе, о чем еще свидетельствуют и уровни ИЛ-1β в ротовой жидкости.

Во II группе пациенток наблюдается характерное снижение провоспалительного ИЛ-1β по отношению как к контрольной группе, так и к группе больных, получавших стандартное лечение заболеваний пародонта, без ЗГТ. Через 6 месяцев происходит снижения ИЛ-1β до уровня 6,35±0,44 (p₀<0,01) и через 12 месяцев до 6,05±0,37 (p₀<0,01; p₁<0,05). Однако в III группе пациенток, отягощенных постменопаузой и остеопорозом, показатели ИЛ-1, хотя и снижаются, но еще остаются высокими по отношению к исходному уровню почти в 3 раза, что свидетельствует о том, что уход за полостью рта и контролирование течений заболеваний пародонта должно проводиться более чаще и тщательно, чем в других группах обследованных. Что касается пациенток IV группы, не отягощенных менопаузой, но аналогичной возрастной группы, то по отношению к нормативным показателям, после превентивной ЗГТ, уровни ИЛ-1β, в указанные сроки оставались стабильно нормальными - соответственно 3,33±0,25 (p₀<0,01) и 3,34±0,21 (p₀<0,01; p₁<0,05).

Характерное положительное влияние ЗГТ сказывается и на показателях цитокина - ИЛ-4 (табл. 4). В данном случае у пациенток I группы через 6 и 12 месяцев это показатель мало чем отличается от нормативного показателя - соответственно 2,85±0,21 и 2,65±0,20 (таблица 4). Во II группе эти данные незначительно выше, чем в контроле (через 6 месяцев 3,00±0,24; p₀<0,01 и 12 месяцев - 3,02±0,23; p₁<0,05). Несколько высоким остаются показатели у женщин III группы - соответственно 3,65±0,31 (p<0,01) и 3,55±0,29 (p<0,01) (в контроле 2,56±0,12). Что касается женщин IV группы, то у них эти показатели, как и в I группе женщин нормализуются.

Таким образом, применение ЗГТ в течении 6-12 месяцев при комплексном консервативном лечении заболеваний пародонта у женщин с менопаузой существенно улучшает неспецифические факторы местного иммунитета полости рта как в пери-, так и постменопаузе, нормализует уровни ИЛ-1β и ИЛ-4, что сви-

детельствует о снижении выраженности воспалительного процесса в тканях пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняк Г.Н. Пародонтоз при недостаточности половых гормонов // Терап. стом. Киев, 1974, вып.9, стр. 91-94.
2. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев, 2000, 461 с.
3. Керимов Э.Э. Патогенез болезней пародонта при патологии щитовидной железы. Автореф. дис. д.м.н. Киев, 1989, 36 с.
4. Кирсанов А.И., Горбачева И.А. Подходы к лечению генерализованного пародонтита как симптоматического проявления патологии внутренних органов. Ученые Записки С.-Петербурга. Гос.мед. ун-та, 2000, №2, с.18-26.
5. Максимовский Ю.М., Новиков В.Е. Состояние пародонта при генерализованном остеопорозе у женщин с недостаточной функцией яичников // Стоматология, 1991, №1, с. 24-26.
6. Удовичская Е.В. Эндокринологические аспекты стоматологии. М., 1975, 192 с.
7. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. д.м.н. С.-Петербург, 1997, 34 с.
8. Прилепская В.Н. Постменопаузальный остеопороз, контактепии и заместительная гормонотерапия // Consilium Medicum, 2000, т.7, №6, с. 16-19.
9. Lindsay R. Can estrogen therapy prevent bone loss. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Externa medica intern. congr. Amsterdam, 1983, p. 346-348.

SUMMARY

The contents cytokines IL-1β and IL-4 in the mixed saliva of women during menopause after conservative treatment of inflammatory diseases of parodont
E.R.Musayev

For 178 women staying in various stages menopause during conservative treatment of inflammatory diseases by various methods, are investigated proinflammatory cytokines (IL-1β and IL-4). Was established, that in relation to persons of control group, for women during menopause in the saliva parameters (IL-1β and IL-4). In relation to the traditional method of treatment, in time carrying out of sanitation of the oral cavity and application of replaceable hormonal therapy (RHT) parameters specified cytokines in the stage premenopause are normalized, and in the stage postmenopause statistically authentically improve (P<0,05), that testifies to improvement of the local immune status of the oral cavity.

Поступила 25.11.2009

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Современные особенности динамики и территориального распределения сибирязвенной болезни среди людей по Азербайджану в период 1999-2008 годы

С.М.Ибрагимова

Республиканская противочумная станция им.С.Имамалиева, г.Баку

Сибирязвенное заболевание - типичный зооноз, вызванный *Bacillus anthracis*, сем. *Bacillaceae*. В естественных условиях сибирской язвой болеют преимущественно травоядные животные, в основном крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи и др., у которых сибирская язва протекает, как правило, бессимптомно. Но, следует отметить известный факт заболевания людей сибирской язвой, т.е. факт преодоления возбудителем видоспецифического барьера с проявлением довольно сложной клиники инфекции.

До настоящего времени нет общепринятой точки зрения о естественной среде обитания возбудителя сибирской язвы.

По данным ряда исследователей естественной средой обитания возбудителя является почва, в которой он способен размножаться и длительное время сохраняться в виде спор. По мнению других исследователей - почва только хранилище попавших в неё спор возбудителя через выделения больных животных и в результате захоронения их трупов [4].

Решение вопросов о естественной среде обитания возбудителя сибирской язвы имеет большое значение для ликвидации болезни.

Известно, что источником заражения человека являются больные животные, изделия из инфицированного материала, мясо, молоко, инфицированная вода. Заражение человека происходит через кожу и сли-

зистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

В зависимости от места первичного поражения различают кожную, кишечную и легочную формы болезни, болезнь может протекать в виде септической формы.

Учитывая тяжесть клиники сибирязвенной болезни у людей представляется актуальным решение ряда вопросов в проблеме эпидемиологии, эпизоотологии инфекции. К тому же, исходя из специфики проявления инфекционного процесса у животных, т.е. бессимптомное течение, следует предположение о персистентной форме сохранения возбудителя в организме, что усугубляет решение проблемы иррадикации инфекции как таковой.

В связи с изложенным представляется необходимостью мониторинг за динамикой и территориальным распределением инфекции в человеческой популяции на начальном этапе решения глобальных проблем по выявлению глубинных причин персистенции бактериальной флоры в клеточной популяции животных.

В этой связи с 1999 года по 2008 год был проведен анализ заболеваемости сибирской язвой среди людей на территории Азербайджана. За отмеченный период было обследовано 76 больных сибирской язвой с бактериологической диагностикой инфекции, руководствуясь общепринятыми методами бактериологического исследования [2, 3].

В 9 случаях (11,8%) клинико-эпидемиологический диагноз: "кожная форма сибирязвенной болезни" был подтвержден бактериологически в Республиканской противочумной станции им.С.Имамалиева. Локализация язвы была преимущественно на пальцах рук, на верхней губе - в одном случае, на голени ноги - в одном случае.

Уровень заболеваемости сибирязвенной болезнью по Азербайджану за период с 1999 по 2008 годы отображен на рисунке 1.

Как видно из рисунка, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в 2006, 2007 годах (21 и 17 случаев соответственно).

С эпидемиологической точки зрения представляет значимый интерес территориальное распределение

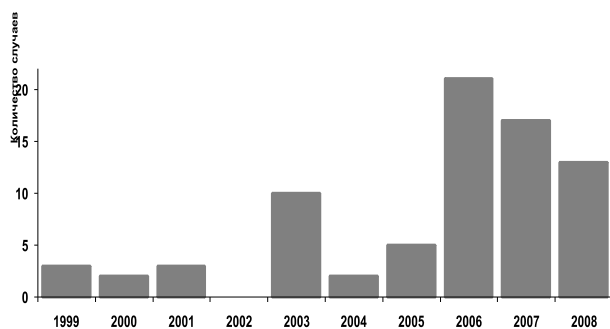


Рис. 1. Динамика заболеваемости сибирской язвой среди людей по Азербайджану (1999-2008 гг)

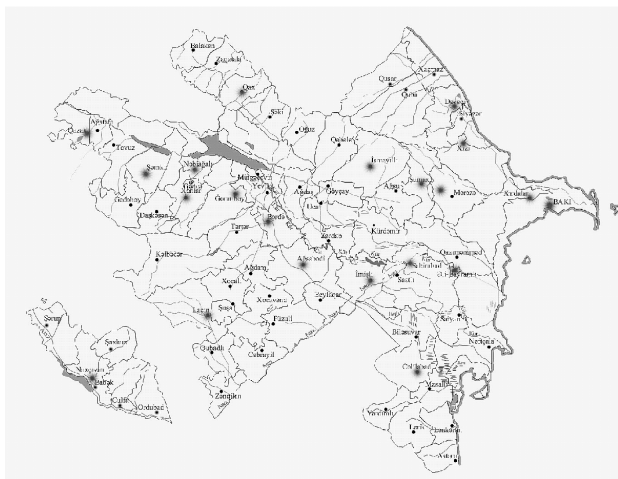


Рис. 2. Территориальное распределение случаев сибирской язвы среди людей по Азербайджану (1999-2008 гг)

случаев сибирезвенной болезни по Азербайджанской Республике (рис. 2).

Следует отметить приуроченность всех заболеваний, зарегистрированных в отмеченный выше период, к сельской местности и установленные контакты заболевших с инфицированными продуктами и изделиями (мясо, шерсть).

Сравнение спектра пунктов распространения сибирезвенного заболевания в изученный нами период с предыдущими годами (1962-1981) по Азербайджану, выявлен значительно низкий уровень заболеваемости с более узким спектром охвата районов распространения.

Так, в период с 1972-1981 год в 55 из 58 районов Азербайджана была зарегистрирована заболеваемость сибирской язвой среди людей [1], тогда как в изученный нами период - 1999-2008 годы заболеваемость сибирской язвой была отмечена лишь в 20-ти районах Азербайджана: Агджабеды, Апшерон, Дивичи, Джагилабад, Хызы, Лачин, Шамкир, Агстафа, Нахичевань, Баку, Самух, Ханлар (Гей-Гель), Сабирабад, Гобустан, Барда, Имишлы, Геранбой, Шамахи, Исмаиллы, Гах.

Анализируя территориальное распределение случаев сибирской язвы среди людей, следует отметить наибольшее постоянство случаев заболевания в районах: Шамкир, Ханлар, Самух, Апшерон, Дивичи, Геранбой.

Представляет с эпидемиологической точки зрения интерес новый район - Гах со случаями заболевания, в котором в прошлом не была зарегистрирована заболеваемость сибирской язвой [1].

Резюмируя полученные данные по мониторингу за сибирской язвой в человеческой популяции, следует отметить необходимость более эффективной работы по совершенствованию схемы вакцинопрофилактики населения и животной популяции, усиления эпиднадзора.

Кроме того, нельзя исключить важность научных исследований по выяснению глубинных механизмов персистенции возбудителя в организме животных на клеточном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Керимова Д.Д. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 1985.
2. "Медицинская микробиология" по ред. акад. РАМН В.И.Покровского, проф. О.К.Поздеева. Изд-во ГЭОТАР Медицина, Москва, 1999, с.210-220.
3. "Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования" под редакцией М.О.Биргера, Изд. "Медицина", Москва, 1867, с.286-294.
4. Тимаков В.Д., Левашов В.С., Борисов Л.Б. "Микробиология", Москва, "Медицина", 1983, с.318-322.

SUMMARY

Modern particularities of dynamics and territorial distribution of anthrax disease amongst people on Azerbaijan at period since 1999-2008
S.Ibragimova

In the article have presented the material of general belief about condition of anthrax disease, caused by Bacillus anthracis, on Azerbaijan territory for period since 1999 on 2008. The questions of quantitative and territorial sharing of the events of the anthrax in human population with recommendation about need of the monitoring for infection with reinforcement of the epydemiological control have discussed.

Поступила 03.11.2009

Показатели иммунологически обусловленной резистентности у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов В и С

А.Э.Дадашева, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева

Республиканский центр по борьбе со СПИД, Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Мы уже сообщали о том, что судя по результатам проведенного нами комплексного иммунологического обследования группы ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших каких-либо клинических проявлений инфекции, у этих лиц, на фоне повышенного уровня в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), выявились лишь умеренно выраженные признаки иммунологической недостаточности, отражающие незначительные изменения функций как антиген-зависимого, так и антиген-независимого звеньев иммунологической резистентности [12]. Последнее звено, нередко объединяемое под названием "врожденный иммунитет", мы обозначили как неспецифическая иммунологически обусловленная резистентность (НИР) [6].

С другой стороны, ранее обследовав группу лиц с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), мы установили, что у значительной части таких лиц также выявляются умеренные сдвиги ряда показателей, отражающих функциональное состояние иммунологически обусловленной резистентности, что давало основание считать таких лиц частично иммунокомпрометированными [1, 3, 7].

Как известно, значительная часть ВИЧ-инфицированных лиц одновременно инфицирована и ВГВ и/или ВГС, поскольку все эти три вируса распространяются гемоконтактным путем посредством одних и тех же факторов передачи инфекции. В частности, по данным Республиканского центра по борьбе со СПИД Азербайджанской Республики серологические маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС выявлены почти у 60% всех находящихся на учете ВИЧ-инфицированных лиц [8].

Столь высокая частота регистрации смешанных инфекций, вызванных ВИЧ и гепатотропными вирусами, вместе с отмеченными выше данными об умеренно выраженной иммунокомпрометации лиц с изолированными субклиническими инфекциями, вызванными как ВИЧ, так и ВГВ и ВГС, позволяет предположить, что наличие смешанных инфекции, обусловленной одновременно ВИЧ и ВГВ или ВИЧ и ВГС может сопровождаться нарушениями функций иммунной системы, более выраженными нежели при соответствующими

щих "моноинфекциях" [10, 12].

Эти соображения побудили нас специально исследовать данный вопрос и выяснить отличаются ли по выраженности признаки иммунной компрометации у лиц с субклинической "моноинфекцией", вызванной ВИЧ и у лиц со смешанными инфекциями, вызванными ВИЧ и одним из гепатотропных вирусов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Мы осуществили комплексное иммунологическое обследование 40 лиц в возрасте от 25 до 43 лет, из числа ВИЧ-инфицированных лиц, взятых на учет в Республиканском центре по борьбе со СПИД за период с января 2007 г. по декабрь 2009 г. У этих лиц отсутствовали клинические проявления ВИЧ-инфекции.

У всех них в крови с помощью иммуноферментного метода на основе коммерческих наборов реагентов, были выявлены антитела к ВИЧ (*anti-HIV*), а наличие у них специфической серопозитивности было подтверждено исследованием их сывороток методом иммуноблоттинга, воспроизведенного с использованием соответствующих коммерческих наборов.

У 20 из обследованных лиц был выявлен только *HBsAg*, а у остальных 20 из них - только антитела к ВГС. При этом ни у одного из обследованных нами ВИЧ-инфицированных лиц не было обнаружено каких-либо объективных признаков дисфункции печени, что позволило полагать наличие у них лишь субклинически текущих гепатотропных инфекций.

Оценку состояния НИР осуществляли с помощью комплекса лабораторных методов, ранее аттестованных нами и рекомендованных для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях [11].

В их числе были использованы: 1) НСТ-тест - для оценки фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, которую выражали в процентах НСТ-позитивных нейтрофилов в крови; 2) цитотоксический тест с нерадиометрическим учетом результатов - для оценки цитотоксической активности (ЦА) естественных киллерных клеток (ЕКК) в отношении аллогенных клеток; 3) иммуноферментный метод на основе соответствующих коммерческих наборов реагентов - для определения концентрации в сыворотке крови интерферонов (ИФН): альфа-ИФН (α -ИФН) и гамма-ИФН (γ -ИФН) [2, 6].

Кроме того, был использован и метод проточной лазерной цитометрии, воспроизводимый на автоматическом цитометре "Beckman Coulter" - для определения в крови абсолютного и относительного содержания ЕКК (с иммунофенотипом CD16), Т-хелперных лимфоцитов (CD4-клеток) и Т-

супрессорных лимфоцитов (CD8-клеток) [5].

И, наконец, фотометрическим методом были определены: удельная активность аденониндезаминазы (АДА) в криолизате в пуле выделенных из крови иммуноцитов и уровень ЦИК в сыворотке крови.

Полученные результаты математически обрабатывали, используя известные формулы вариационной статистики для малых выборок. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически устойчивыми только в случае, если они отличались друг от друга в интервале $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведя исследование крови ВИЧ-инфицированных лиц и вычислив средние величины определенных иммунологических показателей, мы сравнили их с аналогичными показателями, ранее определенными нами при обследовании группы здоровых жителей г.Баку [9] и группы ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших в крови серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС [4].

Такое сравнение показало, что средние величины показателей, отражающих содержание Т-хелперных и Т-супрессорных лимфоцитов у лиц со смешанными инфекциями оказались лишь незначительно ниже аналогичных показателей у ВИЧ-инфицированных лиц ($p < 0,1$) и заметно выше, нежели у здоровых лиц из контрольной группы ($p < 0,05$). Это позволяло думать о том, что снижение активности функционирования антиген-зависимого звена иммунной системы у лиц со смешанными инфекциями было несколько более выраженным, нежели у лиц с "чистой" ВИЧ-инфекцией и значительно более выраженным, чем у здоровых неинфицированных лиц.

В то же время, уровень ЦИК в сыворотке крови у лиц со смешанными инфекциями был заметно выше такового у лиц с ВИЧ-моноинфекцией и намного выше, чем у здоровых лиц из контрольной группы. Это означало, что наибольшая интенсивность иммунопатологических процессов была у лиц со смешанными инфекциями.

Результаты оценки состояния элементов антиген-независимого звена иммунологической резистентности, т.е. показателей НИР сведены в таблицу.

Как видно из таблицы, проценты содержания в крови ЕКК и НСТ-позитивных нейтрофилов у лиц со смешанной инфекцией были ниже таковых у лиц с моноинфекцией, вызванной только ВИЧ и у здоровых лиц. Однако, статистически устойчивое различие между первым и вторым показателями выявилось в интервале $p < 0,1$, а между первым и третьим - в интервале $p < 0,05$.

Индекс цитотоксической активности ЕКК, как и удельная активность АДА в пуле иммуноцитов, у лиц со смешанной инфекцией оказались заметно ниже, чем у ВИЧ-инфицированных лиц ($p < 0,05$) и значительно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$).

Средняя концентрация а-ИФН в сыворотке крови лиц со смешанной инфекцией оказалась ниже таковой у лиц с ВИЧ-моноинфекцией ($p < 0,1$) и у здоровых лиц

Таблица. Средние величины показателей неспецифической иммунологической резистентности у здоровых жителей г.Баку (А), у ВИЧ-инфицированных лиц (Б) и у лиц со смешанными инфекциями, вызванными ВИЧ, ВГВ и ВГС (В)

Показатель и единицы измерения	А (n=133)	Б (n=30)	В (n=40)
НСТ-тест (%)	10,5±1,1	7,5±1,2	6,2±1,1
содержание ЕКК(%)*	19,1±2,0	15,9±2,0	13,0±2,0
Индекс ЦА ЕКК (%)	29,3±3,2	21,1±3,4	14,0±3,0
а-ИФН (пг/мл)	34,4±4,9	22,8±6,0	17,5±5,0
г-ИФН (пг/мл)	58,0±7,5	65,4±10,1	63,0±9,8

* проценты вычислены, исходя из числа лимфоцитов

($p < 0,05$). В то же время, ощутимого различия уровней г-ИФН в сыворотках лиц со смешанной инфекцией и у ВИЧ-инфицированных лиц не выявилось.

Таким образом, судя по приведенным выше данным, можно было полагать, что лица с протекающими субклинически смешанными инфекциями, вызванными ВИЧ и ВГВ или ВГС имели более выраженные признаки иммунокомпрометации нежели лица с соответствующими "моноинфекциями". Учитывая большую степень снижения фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, можно было предположить, что лица со смешанными инфекциями могут оказаться менее резистентными к возбудителям вторичных инфекций, а наличие более выраженного снижения величины индекса ЦА ЕКК позволяет считать их относительно более перmissивными в отношении злокачественных опухолей. Кроме того, при наличии у таких пациентов показаний к этиотропной терапии вирусных гепатитов, иммунокомпрометация этих лиц должна приниматься во внимание при выборе программ лечения [3].

И, хотя эти заключения пока носят предварительный характер и нуждаются в более весомых подтверждениях, они позволяют полагать, что степень иммунокомпрометации лиц со смешанной инфекцией, вызванной тремя упомянутыми вирусами, по всей вероятности, выше, чем у лиц с соответствующими моноинфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Гулиева А.А. и др. Изменение показателей иммунологической реактивности при клинически манифестных и субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Здоровье (Баку), 2004, N.9, с.80-82; 2. Гулиева А.А., Мамедов Г.М. Диагностика и возможности медикаментозной коррекции депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.42-48; 3. Дадашева А.Э. Клиническое значение иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Биомедицина, 2008, N.4; 4. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Показатели иммунологически обусловленной резистентности у лиц с субклинической инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. - Экоэнергетика, 2008, N.2, с.39-41; 5. Кадырова А.А. Методические возможности выявления признаков депрессии неспецифической иммунологической резистентности в клинической практике и профилактической медицине. - Биомедицина, 2004, N.4, с.9-16; 6. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Депрессия неспецифической иммунологической резистентности: значение и подходы к диаг-

ностике и лекарственной коррекции. - Экоэнергетика, 2005, N.1, с.42-46; 7. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Показатели неспецифической резистентности при субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.7-8, с.14; 8. Кадырова А.А., Мамедов М.К. О проблеме вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. - Биомедицина, 2008, N.1, с.3-7; 9. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологической резистентности у группы здоровых жителей г.Баку. - Экоэнергетика, 2004, N.1, с.24-27; 10. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Субклинические вирусные инфекции как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2004, N.2, с.24-26; 11. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 17 с.; 12. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадасхева А.Э., Мамедли Ф.М. ВИЧ-инфекция и трансфузионные вирусные гепатиты: аспекты эпидемиологии, клиники и лечения. - Биомедицина, 2007, N.2, с.8-12.

SUMMARY***Parameters of the immunologically-mediated resistance at persons with subclinic HIV-infection infected and non-infected with hepatitis B and C viruses******A.Dadasheva, A.Kadyrova, A.Guliyeva***

The authors carried out laboratory investigation for determination condition of immunologically-mediated resistance at persons with mixt subclinic infections caused with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B or C viruses. It was documented that mixt-infection was accompanied with more expressed changes of immunologically-mediated resistance parameters in comparing with monoinfection caused with HIV only.

Поступила 03.06.2009

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ ЧУМАКОВ - ЖИЗНЬ ОТДАННАЯ НАУКЕ И ЛЮДЯМ

14 ноября 2009 г исполнилось 100 лет со дня рождения выдающего ученого-вирусолога, профессора Михаила Петровича Чумакова.

Судьба сложилась так, что, будучи директором Института полиомиелита и вирусных энцефалитов Российской Академии медицинских наук, носящего имя М.П.Чумакова, я чувствую его огромное влияние на жизнь Института, стиль и характер исследований, которые проводят его ученики и последователи.

Изучая документы эпохи М.П.Чумакова, слушая рассказы его учеников и друзей, лучше осознаешь связь его личного подвига в науке с переломным моментом и в истории мировой вирусологии, и в жизни нашей страны. По аналогии с названием цикла новелл Стефана Цвейга "Звездные часы человечества" можно сказать, что М.П.Чумаков был человеком, творившим звездные часы человечества.

Михаил Петрович родился в деревне Ивановке Тульской губернии и окончив сельскую школу в 1927 г он поступил в 1 Московский медицинский институт, который закончил в 1931 г. Трудовую деятельность он начал в вакцинно-сывороточной лаборатории Военно-санитарного управления Рабоче-Крестьянской Красной Армии под руководством профессора Ивана Михайловича Великанова. В период с 1932 по 1935 гг он учился в аспирантуре Института микробиологии у профессора Ильи Львовича Кричевского, где в 1935 г защитил кандидатскую диссертацию.

В 1936 г он перешел на работу в отдел вирусов Института микробиологии РАН, возглавляемый Львом Александровичем Зильбером. В 1937 г он в составе Первой экспедиции, возглавляемой Л.А.Зильбером, отправился на Дальний Восток для изучения природы весеннее-летнего инфекционного заболевания.

В результате работы этой экспедиции: а) был открыт возбудитель заболевания; б) установлено, что люди заболевают после укуса клеща, т.е. был открыт переносчик вируса и в) разработаны методы неспецифической и серологической профилактики заболевания. Заболевание было названо "весенне-летним энцефалитом", а позднее именно Чумаков дал ему более точное название "клещевой энцефалит", ныне признанное во всем мире. В более широком смысле итоги этой экспедиции определили начало становления медицинской вирусологии в бывшем СССР.

29 июня 1937 г во время вскрытия больного, погибшего от клещевого энцефалита, М.П.Чумаков зара-

зился - болезнь протекала исключительно тяжело и привело к потере слуха, параличу правой руки и мышц шеи. Но после болезни Михаил Петрович вернулся к активной жизни и работе, без которой он себя не мыслил. Даже, это страшное заболевание он использовал во благо науки - в последние дни жизни он принял решение о посмертном исследовании его органов на наличие вируса клещевого энцефалита, что и было выполнено его сотрудниками.

Благодаря М.П.Чумакову были получены принципиально новые данные о природе хронического клещевого энцефалита, установлена его этиология и антигенные особенности выделенных штаммов вируса, а также особенности инфекционного процесса на отдаленных стадиях заболевания.

В 1941 г группе ученых - А.К.Шубладзе, В.Д.Соловьеву, М.П. Чумакову, Е.Н.Петрищевой, Е.Н.Павловскому, Е.Н.Левкович была присуждена Сталинская премия. Однако, первоначально премия не была вручена репрессированному и находился в лагерях ГУЛАГА Л.А.Зильберу. И здесь надо отметить мужество и глубокую порядочность Михаила Петровича, который не побоялся письменно обращаться к И.В. Сталину, М.И. Калинину и в партийные органы с требованием об освобождении Л.А.Зильбера и возвращении его из лагеря. На протяжении всей своей жизни М.П.Чумаков был образцом Честности и Чести.

С 1938 г по 1955 г М.П.Чумаков работал: заведующим научной лабораторией при клиниках ВИЭМ; заведующим отделом нейроинфекций Института неврологии АМН, а с 1948 года - заместителем директора по науке; директором Института вирусологии РАМН (1950-1954 годы) и заведующим лабораторией полиомиелита этого института.

В 1944 г он защитил докторскую диссертацию и стал профессором, через пять лет был избран членом-корреспондентом, а в 1960 г - академиком АМН СССР. В то время ему исполнился 51 год.

Отмечу лишь на основные направления исследований М.П.Чумакова и их связь с сегодняшними работами, проводимыми в институте.

Он концентрировал свое внимание на научных исследованиях наиболее актуальных инфекций человека. Среди них надо назвать: клещевой энцефалит, японский энцефалит, крымская геморрагическая лихорадка, омская геморрагическая лихорадка, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, трахома, ку-лихорадка, полиомиелит, корь, грипп, чума плото-

ядных.

При изучении этих инфекций были получены принципиально новые научные данные и разработаны методы борьбы с ними. Принципиально важным подходом М.П.Чумакова в борьбе с инфекционными заболеваниями явилось комплексное и всестороннее изучение проблем клиники, эпидемиологии, характеристик возбудителя, разработка методов вирусологической диагностики, лечения, специфической и неспецифической профилактики.

В случаях, если возможно было справиться с инфекцией новыми методами, он внедрял эти методы и решал проблему и находил решения. Так, например, в 1949 г он предложил и возглавил комплексную программу ликвидации трахомы - заболевания глаз приводящего к огромному числу случаев слепоты. Лечение мазью с тетрациклином позволило ликвидировать трахому в стране.

В послевоенные годы проблема паралетического полиомиелита превратилось в одну из центральных для мирового сообщества. Так, в 1952 г в США было зарегистрировано более 57 тысяч заболевших, а количество инвалидов в результате перенесенной инфекции превысило 300 тысяч человек. В СССР заболеваемость полиомиелитом была также на высоком уровне - в 1958 г число заболевших превысило 22 тысячи случаев. Отсутствие эффективных методов профилактики полиомиелита определило необходимость создания эффективных вакцин.

В 1955 г благодаря активному влиянию М.П.Чумакова было принято постановление Правительства СССР о создании в структуре АМН СССР Института по изучению полиомиелита, директором которого был назначен Михаил Петрович. Он получил учреждение, с помощью которого удалось решить много важных задач, стоящих перед здравоохранением нашей страны и всего мира.

При создании Института и его деятельности проявилась еще одна грань таланта М.П.Чумакова как идеолога и организатора науки и как педагога. Для работы им была привлечена значительная группа молодых ученых, составившие звездный коллектив института. Его ученики (им было подготовлено свыше 50 докторов и 100 кандидатов наук) - С.Г.Дроздов, Д.К.Львов, Б.Ф.Семенов возглавили академические Институты вирусологического профиля.

Позволю себе лишь кратко остановиться на следующих фактах. В 1956-1957 гг в Институте полиомиелита на основе технологии Солка был налажен производственный выпуск инактивированной вакцины против полиомиелита (в 1958 г изготовлено 5 миллионов доз). Однако становится ясно, что из-за высокой стоимости, трудностей производства и необходимости двукратной вакцинации быстро победить полиомиелит не удастся. В качестве альтернативы инактивированной вакцине могла быть использована только дешевая, простая в использовании, производимая в достаточном количестве живая вакцина из аттенуированных штаммов Сэбина.

Основываясь на доказательствах стабильности аттенуации, полученных академиком А.А. Смородинцевым в ходе 10 последовательных пассажей через кишечник детей и результатах испытания безопасности штаммов Сэбина. на 1200 детях, был сделан вывод о возможности использования этих штаммов Сэбина для профилактики полиомиелита. Однако для массового применения вакцины из этих штаммов необходимы были результаты расширенных исследований.

В справке ВОЗ (2002 год), посвященной основным вехам в истории ликвидации полиомиелита, выделены следующие ключевые моменты.

- в 1956-1958 годы доктор Альберт Сэбин передает штаммы полиовируса М.П.Чумакову, что создает возможность для проведения интенсивных исследований с аттенуированным полиовирусом Сэбина в Научно-исследовательском институте полиомиелита в Москве. На основании результатов проведенных исследований и, будучи убежденным, что быстрое внедрение вакцинации позволит быстро изменить эпидемическую ситуацию в странах Балтии, М.П.Чумаков предлагает программу испытания оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) в Эстонской Республике. АМН СССР и Министерство здравоохранения Эстонии одобряют это предложение.

- первая массовая иммунизация ОПВ проводится весной 1959 г в Эстонской Республике, где заболеваемость полиомиелитом была очень высокой. Это мероприятие продемонстрировало безопасность ОПВ и ее способность в течение очень короткого времени ликвидировать заболеваемость и прерывать циркуляцию диких полиовирусов на обширных территориях. Информация, полученная во время этой кампании иммунизации, заложила научные основы ликвидации полиомиелита.

- после приобретения опыта применения ОПВ в Эстонской Республике другие республики Советского Союза, а также Венгрия и Польша начинают иммунизацию против полиомиелита с использованием ОПВ.

В 1959 г в СССР было вакцинировано более 15 млн, а в 1960 г - более 70 млн человек. В результате заболеваемость полиомиелитом снизилась до спорадических случаев.

Опыт массовой вакцинации против полиомиелита, осуществленный по программе М.П.Чумакова, стал основой борьбы против полиомиелита, приведшей в дальнейшем к разработке международной программы по ликвидации полиомиелита на Земле. Вследствие этого в 1994 г свободным от полиомиелита был признан Американский регион, в 2000 г - Западно-Тихоокеанский, а в 2002 г - Европейский. К сожалению, достигнуть глобальной ликвидации полиомиелита не удалось и сохраняется опасность заноса инфекции из стран, где еще регистрируются случаи полиомиелита. Сегодня Институт участвует в надзоре за полиомиелитом на постсертификационном этапе.

Несмотря на то, что большая часть жизни М.П.Чумакова приходилась на эпоху "железного занавеса", ему удалось стать ученым мировой науки, приз-

нанным в мировом научном сообществе.

Так, например, Альберт Сэбин говорил: "Русские провели молниеносную войну против полиомиелита и победили, затратив на поражение противника в 10 раз меньше времени, нежели мы, американцы"... "Я думаю, что у меня есть, что сказать о мире и дружбе. Сотрудничество между советскими учеными и мною началось в 1956 г. Самым важным коллегой был профессор Михаил Петрович Чумаков".

В 2007 г посол США в России Уильям Бернс сказал в интервью: "В прошлом веке в России появились Пастернак - в литературе, Стравинский - в музыке, в медицине - академик Чумаков, который нашёл способ борьбы с полиомиелитом".

В названии Института помимо полиомиелита обозначены вирусные энцефалиты. Будучи одним из открывателей вируса клещевого энцефалита, М.П.Чумаков уделял пристальное внимание всему комплексу природно-очаговых инфекций. Традиционный путь от идентификации вируса, изучения эпидемиологии до создания высокоэффективной вакцины против клещевого энцефалита был им пройден с блеском, присутствием только Чумакову.

Исследования, проводимые в Институте позволили занять лидирующее положение в области изучения молекулярной эпидемиологии этих инфекций. Большая коллекция, начало которой положил еще Чумаков и которая постоянно пополняется, позволяет проводить масштабные исследования по молекулярной эпидемиологии, распространению разных генотипов и особенностей Сибирского генотипа вируса, наиболее распространенного на территории России.

Создание вакцинных препаратов и разработка тактики их применения всегда основывалось на результатах проведенных в Институте экспериментальных исследований. Этот подход характерен для всей деятельности Института и в настоящее время.

М.П.Чумаков уделял большое внимание исследованиям своеобразных болезней, названных им геморрагическими лихорадками (ГЛ) - Крым-Конго, Омской, Боливийской), проблема которых занимала большое место среди его научных интересов.

Летом 1944 г после вступления советских войск на территорию Крыма имелось большое количество случаев своеобразного заболевания среди войск и местного населения, диагностика которых вызывала затруднения. Болезнь характеризовалась тяжёлым лихорадочным состоянием и различными геморрагическими симптомами, однако не соответствовала многим признакам сходных инфекционных болезней.

Для выяснения природы заболевания и её эпидемиологических и клинических особенностей летом 1944 г в Крым была направлена экспедиция, руководимая М.П.Чумаковым. В короткие сроки была установлена вирусная болезнь, передача вируса клещами и выработаны рекомендации по защите людей от заражения. М.П.Чумаков предложил назвать эту болезнь Крымской ГЛ (КГЛ).

В 1968 г удалось выделить вирус КГЛ, последую-

щее детальное изучение которого совместно с американским исследователем (Джорди Казалсом) выявило идентичность его возбудителя с африканским вирусом Конго. В результате в международной таксономии вирусов была выделена группа "КГЛ-Конго" и установлено широкое распространение этой инфекции в странах Евразии и Африки. В 1972 г под руководством М.П.Чумакова была создана и испытана в очагах инфекции инактивированная вакцина против ККГЛ.

Углублённое исследование ещё одной вирусной ГЛ, получившей название Омской (ОГЛ), было проведено под руководством М.П.Чумакова в 1947-48 гг в центральных районах Омской области. Был выделен вирус и установлено его сохранение и перенос клещами *Derma-centor pictus*, а также получены данные о территориальном распространении вируса в Омской, Новосибирской, Курганской и Тюменской областях. В отделе нейровирусов Института неврологии была изготовлена и аттестована вакцина против ОГЛ.

Сегодня в Институте продолжают исследования этих ГЛ. В результате мониторинга за очагами ККГЛ в России были установлены показатели, позволяющие прогнозировать изменения активности вируса ККГЛ. На основе штамма вируса ККГЛ, адаптированного к клеткам Vero-E6, разработаны диагностические тест-системы, успешно апробированные при расшифровке вспышек ККГЛ в южных регионах России и в республиках Средней Азии. В результате молекулярно-биологических исследований штаммов вируса ККГЛ, выделенных в разное время и в разных географических регионах, удалось их дифференцировать как отдельные генетические варианты. Впервые показана возможность реассортации и рекомбинации вируса ККГЛ, что позволяет по-новому взглянуть на механизмы изменчивости и пути эволюции вируса ККГЛ.

Геморрагический нефрозо-нефрит, впервые обнаруженный в 1934 г в Хабаровском крае, долгое время считался присущим только регионам Дальнего Востока. В послевоенные годы М.П.Чумаков организовал изучение аналогичного заболевания в европейской части СССР, в результате чего в 1949-1950 гг было установлено клиническое сходство заболевания людей в Ярославской и Калининской областях с дальневосточным нефрозо-нефритом и доказана его вирусная этиология.

Тем самым впервые был установлен эпидемиологически важный факт того, что эндемические очаги нефрозо-нефрита находятся не только на Дальнем Востоке, но могут встречаться и в Европе. В дальнейшем существование нефрозо-нефрита было установлено на многих территориях Советского Союза и в ряде стран Азии и Европы.

В 1954 г М.П.Чумаков впервые предложил термин "ГЛ с почечным синдромом" (ГЛПС) для единого обозначения всех этиологически и клинически сходных заболеваний в разных регионах с тем, чтобы устранить употребление многочисленных названий - синонимов этой нозологической формы. В 1983 г это

название было рекомендовано для дальнейшего использования и экспертами ВОЗ.

ГЛПС занимает одно из важнейших мест среди природно-очаговых инфекций в России. За последние два десятилетия отмечен значительный прогресс в изучении хантавирусов и ГЛПС, в чём немалая заслуга сотрудников нашего института - учеников М.П.Чумакова.

Ими были выявлены и изучены новые природные очаги ГЛПС, уточнён видовой состав мелких млекопитающих-носителей и резервуара хантавирусов, определён механизм циркуляции хантавирусов в природе, выделены новые хантавирусные штаммы и установлены их иммунологические и генотипические взаимоотношения с известными хантавирусами, а также определена их этиологическая роль в структуре заболеваемости ГЛПС, созданы и внедрены в широкую практику здравоохранения две коммерческие тест-системы для специфической диагностики ГЛПС.

Результаты изучения биологии возбудителей ГЛПС позволили разработать технологию изготовления культуральной, инактивированной, концентрированной, очищенной бивалентной вакцины против ГЛПС. Лабораторные серии вакцины переданы в ГИСК им. Тарасевича для аттестации на соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским иммунологическим препаратам, вводимым людям.

Для обеспечения государственной потребности в вакцине против жёлтой лихорадки М.П.Чумаковым было организовано её серийное производство в нашем Институте. С этой целью была разработана производственная технология и её серийный выпуск был начат в 1969 г.

Круг научных интересов М.П.Чумакова был чрезвычайно широк. Он поддерживал направление исследований по вирусным гепатитам, проводимым в институте М.С.Балаяном. Рекомендую его на выборы в член-корреспонденты РАМН, Михаил Петрович очень четко обозначил достижения мирового уровня, полученные в лаборатории М.С.Балаяна. К ним он отнес: а) результаты широких серо-эпидемиологических наблюдений за распространением гепатита А; б) разработку оригинального способа культивирования вируса гепатита А; в) создание вакцины против гепатита А; г) первое в мире обнаружение вируса гепатита А обезьян и д) первое в мире открытие вируса гепатита Е.

Сегодня изучение вирусных гепатитов является одним из основных направлений работ, проводимых в институте. И, по-прежнему, востребован научный метод Михаила Петровича в исследованиях вирусных гепатитов.

Вакцины против гепатита А, в том числе и созданная в Институте, являются эффективным инструментом для борьбы с этой инфекцией. Очевидно, что для контроля за этой инфекцией необходима массовая вакцинация, подобная профилактике полиомиелита

Фактические данные о распространении гепатита А в различных регионах России и данные мировых исследований свидетельствуют, что настало время осуществления реального контроля за этой инфекцией.

Открытый в 1980 г вирус гепатита Е, считали эндемичным лишь для регионов с жарким климатом. В регионах с умеренным климатом регистрируют только спорадическую заболеваемость. Однако сотрудники нашего института совместно с коллегами из Владимирской области, получили результаты изучения вспышки гепатита Е среди жителей г.Коврова. Вспышки такого рода не были ранее описаны для эндемичных по гепатиту Е регионов мира. Непосредственная работа в очаге инфекции, что было характерно для стиля работы М.П.Чумакова, и в данном случае позволила получить новые результаты во многом изменяющие представление о широте распространения гепатита Е в России и мире.

Михаил Петрович, являясь родоначальником медицинской вирусологии, был гением внедрения результатов фундаментальных научных исследований в практическое здравоохранение.

И ещё одна грань Михаила Петровича, о которой я считаю необходимым сказать - это его деятельность как директора учреждения, объединяющего научное и производственное подразделения. Согласно современной терминологии, сегодня о нем можно сказать, что Михаил Петрович был и "менеджером от Бога". Единый комплекс позволял быстро решать поставленные задачи от научного эксперимента до промышленных серий вакцинного препарата и проведения посмаркетинговых исследований, столь необходимых для создания вакцин мирового уровня. Произошедшее разделение по форме собственности Института и Производства, на мой взгляд, тормозит решение целого ряда проблем. Лишь только хорошие отношения между сотрудниками наших учреждений позволяют успешно решать общие задачи.

Своим ученикам и сотрудникам М.П. Чумаков оставил целый ряд проблем медицинской вирусологии, которые он сам не успел разработать. Сотрудники Института им. М.П.Чумакова в меру существующих возможностей и сегодня продолжают его работу.

Жизнь и судьба М.П.Чумакова, его научный метод, смелость экспериментатора, вклад в науку и большое научное наследие, его жизненные принципы - все это особенно востребовано сегодня. Жизненная и научная позиция выдающегося ученого - это победа духа над обстоятельствами, победа порядочности над искушениями выбора, которые есть всегда и во все времена. Миллионы людей, спасенные М.П.Чумаковым, являются лучшим итогом его жизни.

*академик РАЕН, профессор М.И.Михайлов
Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов м.М.П. Чумакова РАМН, г.Москва*