

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 3, 2009 г.

Обзоры

3 Р.А.Ахундов, Х.Р.Ахундова
Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия

Оригинальные статьи

10 Н.М.Аскеров, К.И.Кязимов, А.Т.Алиев, А.А.Насиров, Э.Ш.Мирзабеков, Р.Р.Гусейнов
Конвенциональная и конформная лучевая терапия при лечении немелкоклеточного рака легкого IIIA стадии

12 Г.М.Мамедов, Н.А.Гамидова
Изменение определяемых in vivo показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у мышей после воздействия на них низких доз ионизирующего излучения

14 И.Э.Аскерова
Влияние антиоксидантной терапии на свертываемость крови и лимфы в условиях экспериментального перитонита

17 М.Р.Гаджиева
Возможности структурно-геометрической адаптации сердца у детей перенесших острую ревматическую лихорадку

20 Э.А.Гараев, Е.В.Гладух, Л.Н.Малоштан, И.С.Мовсумов
Разработка твердой лекарственной формы и изучение гепатопротекторной активности препарата, полученного из расторопши пятнистой, произрастающей в Азербайджане

23 А.Ч.Пашаев
Лечение заболеваний пародонта у лиц с ассоциированной патологией и отягощенным генезом

26 Р.А.Ахмедов, Н.Г.Гусейнова, А.А.Фараджев, А.Н.Талибзаде, Н.М.Устун
Редкие формы заболеваний, вызванные микроорганизмами рода Yersinia

30 И.М.Фарес
Роль гигиенических и поведенческих факторов в этиологии зубочелюстных аномалий среди детей

Краткие сообщения

33 К.Р.Юсифзаде, Г.А.Аскерова, М.Ф.Алиева, Г.И.Юзбашиев
Полипы толстого кишечника с точки зрения диагностики и лечения посредством колоноскопии

35 М.К.Мамедов, Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова
Устойчивый терапевтический эффект после лечения больных хроническим гепатитом С пегинтроном, вводимым в рациональном режиме

История биомедицины

37 К 150-летию создания теории биологической эволюции

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 3, 2009

Reviews

3 R.Akhundov, Kh. Akhundova
Energetical mechanisms of oxidative stress, endogenous and exogenic hypoxia

Original articles

10 N.Asgarov, K.Kazimov, A.Aliyev, A.Nasirov, E.Mirzabekov, R.Huseynov
Conventional and conformal radiotherapy of IIIA non-small cell lung cancer

12 G.Mamedov, N.Gamidova
Changes in vivo quantitated parameters of non-specific immunologically-mediated resistance at mice irradiated with low doses of ionizing radiation

14 I.Askerova
Coagulability of blood and lymph in the conditions of application of superoxididismutase at the experimental acute peritonitis

17 M.Hajiyeva
Possibilities of structural-geometrical adaptation of heart in children after acute rheumatic fever

20 E.Garayev, E.Gladuch, L.Maloshtan, I.Movsumov
Development of the firm medicinal form and studying hepatoprotector activity of the preparation, received from Silybum marianum, growing in Azerbaijan

23 A.Pashayev
Treatment of periodontal diseases for patients with an associate pathology and burdened genesis

26 R.Akhmedov, N.Guseynova, A.Faradjev, A.Talibzadeh, N.Ustun
Seldom forms of diseases, conducted with Yersinia family microorganisms

30 I.Fares
The role of hygienic and behavioral factors in the etiology of ortho-facial anomalies among children

Brief communications

33 K.Yusif-zade, G.Askerova, M.Aliyeva, G.Yuzbashiyeu
Polyps of large bowel in point of view: made a diagnose and treated by colonoscopy

35 M.Mamedov, K.Akhmedbeylee, A.Dadasheva, S.Safarova
Sustained therapeutic effect after chronic hepatitis C patints treatment with pegintron administrated rationaled regime

History of biomedicine

37 To the 150th anniversary of creation of the theory of biological evolution

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия

Р.А.Ахундов, Х.Р.Ахундова

Международная Экоэнергетическая Академия,
Азербайджанский медицинский университет, Баку

Окислительный стресс и сопровождающая ее гипоксия, часто встречаемая форма повреждения клетки, последнее, в конечном счете, результируется патологией всего организма. Составляющими его являются деструкция митохондрий, активация свободно-радикальных процессов, гипоксия клетки на всех уровнях [3]. В этом контексте адаптация организма к факторам окислительного стресса требует интенсификации кислородного обеспечения и мобилизации дополнительных резервов организма для повышения устойчивости к окислению всех органов и систем, в первую очередь мозга и сердца. Образно говоря, организм должен заплатить определенную цену для получения этой повышенной устойчивости. Понесенные при этом затраты носят название "цена адаптации" [1]. Она зависит как от возможностей организма, так и от вида и силы действующего фактора среды. При дисбалансе возникает риск повреждения регуляторных и адаптационных систем организма, чреватый развитием обратимого и не обратимого патологического процесса. Одним из важных факторов патологического процесса повреждения клетки, ее старения и деструкции является пероксидация. Последняя приводит к процессу старения, мутагенезу, канцерогенезу, развитию других тяжелых болезней [9].

Генерация окисления клетки в организме осуществляется двумя путями. Первый путь - ферментативный. Он приводит к образованию супероксидных анион-радикалов O_2^- , у пероксида водорода - H_2O_2 и другие. Второй путь каталитический, приводит к образованию наиболее агрессивной пероксидации, например, гидроксильных радикалов - HO_2 . В обоих случаях на стадии образования свободных радикалов в молекулах полинасыщенных высших жирных кислот возникает системное сопряжение двойных связей, что сопровождается деструкцией клетки. Изменение структуры мембраны, конформационные и фазовые переходы в липид-белковых комплексах снижают активность клетки, что приводит к гипоксии и усилению процессов ПОЛ, соответственно усугубляется течение болезни.

Основной путь пероксидации, и соответственно сопутствующее ей гипоксия и гибель клеток при ишемии мозга и сердца, включает снижение мембранного потенциала, массивный синаптический выброс глутамата,

шоковое увеличение внутриклеточного кальция, что вызывает каскад реакций, приводящих к гибели клетки.

Главным и единственным фактором процесса образования энергии при аэробном окислении, служащим источником и проводником всех биоэнергетических и биохимических процессов в организме, является кислород. Роль кислорода в организме человека и животных тесно связана с массопереносом как самого кислорода, так и углекислого газа, оказывающего существенное влияние на транспорт и утилизацию кислорода. Значимым и эффективным для организма фактором служит аэробный процесс, т.е. сопряжение окисления с фосфолированием, более известное как окислительное фосфолирование в субстрате митохондрий [12].

В этом аспекте важнейшим открытием развития науки о гипоксии явилось описание А.Ленинджером (1952) структуры митохондрий - основных энергетических субстанций клеток. По автору биоэнергетическое окислительное фосфолирование реализуется в цепочке дыхательных ансамблей ферментов, которые располагаются в кристах мембран митохондрий. Осуществлен и описан детальный анализ процесса окислительного фосфолирования с образованием АТФ, гидролиз и выделение энергии. В дыхательной цепочке, в которой происходит трансформация энергии, связанная с процессом фосфолирования подразделяют на 2 типа: сопряженные с трансформацией энергии и без такового (свободное дыхание). Первое - это системный ответ организма на дефицит кислорода, выражающийся в соответствующих реакциях дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также транспортной функции крови. Второе- реализуется в клетке и связано с окислительно-восстановительными реакциями дыхательной цепи. В настоящее время доказано, что нарушения окислительной способности дыхательной цепи при гипоксии связаны с изменением активности не только и не столько терминального ее участка - цитохромоксидазы, но и всех ее ферментных участков [12]. Особую роль в этом процессе играет митохондриальный ферментный комплекс. Фазные изменения (активация - подавление) скорости переноса электронов на этом субстратном, НАД-зависимом, участке дыхательной цепи является наиболее ранней реакцией

на снижение доставки кислорода к клетке. По мере увеличения тяжести гипоксии или ее длительности нарушения электронтранспортной функции дыхательной цепи распространяется к терминальному, цитохромному участку. Следствием этого процесса является дисрегуляция, дисбаланс в пуле адениннуклеотидов и в итоге нарастающий дефицит АТФ. Такой механизм реализуется в клетках любых тканей, в том числе мозга, при любых формах кислородной недостаточности и определяет фазность нарушения синтеза АТФ в гипоксических условиях. Можно констатировать, следствием неадекватного снабжения тканей и органов кислородом при гипоксии является дисфункция митохондриального аппарата, проявляющаяся фазными изменениями активности митохондриальных ферментных комплексов, что приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток. При этом установлено, что дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя тем самым роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Именно этот механизм, видимо, играет роль внутриклеточной триггерной системы, сигнализирующей об изменениях содержания кислорода во внеклеточной среде и запускающий каскад функционально-метаболических внутриклеточных реакций [10].

Описанные нарушения окислительных процессов в митохондриях при гипоксии выявляются как при прямом действии низких концентраций кислорода на изолированную клетку, так и опосредовано, через изменения, первично запускаемые на системном уровне через активацию симпатoadренальной системы и лишь вторично приводящие к митохондриальным цитопатиям и энергетическим нарушениям. Таким образом, нарушения функции митохондриальных ферментных комплексов является базисным механизмом "тканевой" гипоксии.

Академик Н.Н.Сиротин [17] на высоком форуме специалистов в 1949 году предложил различать следующие типы гипоксии: 1 - гипоксическую, вызываемую снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; 2 - респираторную, являющуюся следствием повышенного сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях, либо ухудшением условий для диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь; 3 - анемическую или гемическую, являющуюся либо уменьшением количества гемоглобина и эритроцитов в крови, либо изменением способности гемоглобина доставлять кислород к тканям; 4 - циркуляторную, причиной которой служат нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, приводящие либо к ишемии, либо к застою крови; 5 - тканевую, обусловленную действием на клетки ядовитых веществ, токсинов, парализующих активность дыхательных ферментов.

Изменение экологии, накопление токсических

продуктов в биосфере и, как следствие, снижение количества кислорода в глобальном масштабе (18-19% против 21%) создало условия для повсеместной гипоксии, в итоге происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для аэробных реакций образования энергии.

Полученные в последние десятилетия важнейшие сведения о гипоксии создают основу для понимания механизмов синтеза протеидов, осуществляющих доставку кислорода к митохондриям, участие ферментативных комплексов дыхательной цепочки митохондрий, увеличения в них крист и количества самих митохондрий, массы мышечных и строительных тканевых белков в процессе адаптации организма к гипоксии разного генеза. Патологическая гипоксия возникает при снижении кислорода в окружающей среде, нарушении функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, при ослаблении транспортной функции крови, воздействии ядов и токсинов клеточной цепи и другие. Каждый из этих факторов, в той или иной форме, снижает или прекращает доставку кислорода в клетку, и как следствие, нарушает процессы биоэнергетического дыхания [18].

Решающим фактором для возникновения гипоксических состояний является доставка кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, так как является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи - цитохромоксидазы. Поэтому дефицит кислорода в определенных условиях может приводить к ограничению либо полному подавлению аэробного образования энергии. Достоверно известно, что при разных формах гипоксии происходит снижение уровня макроэргов (АТФ и креатинфосфата), что считается одним из главных признаков гипоксии. Учитывая, что прямое взаимодействие кислорода с дыхательной цепью происходит только на терминальном ее участке, т.е. с цитохромоксидазой, сложилось представление, что именно этот фермент лимитирует энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях кислородной недостаточности. Это явление известно в литературе под названием тканевой или биоэнергетической гипоксии, которая сопутствует практически любой форме гипоксии и является одним из ее этапов.

Термин биоэнергетическая гипоксия, введенный D.M.Jones (1981), является синонимом тканевой гипоксии, но раскрывает механизм ее происхождения. Автор так же, как и его предшественники, рассматривал этот тип гипоксии как результат нарушения кинетических свойств цитохромоксидазы в условиях кислородной недостаточности.

В начале 80-х годов Л.Д. Лукьяновой были сформулированы принципы, лежащие в основе развития энергетического дефицита при гипоксической гипоксии:

а) гипоксия - фазный процесс, зависящий от тяжести и/или длительности гипоксического воздействия и приводящий к комплексу функционально-ме-

таболических нарушений в клетках, среди которых изменения энергетического обмена играют ведущую роль.

б) наблюдаемые при гипоксии и характерные для нее нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи является результатом ряда последовательно развивающихся изменений активности различных ее ферментных комплексов.

в) изменения функции дыхательной цепи при гипоксии начинаются не на терминальном (цитохромном), а на субстратном ее участке, в области митохондриального ферментного комплекса. В ответ на снижение концентрации кислорода происходит вначале усиление, а затем подавление активности NADH-оксидазного пути окисления, приводящие к нарушению переноса электронов на участке NADH-CoQ и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования.

г) при увеличении тяжести или длительности гипоксического воздействия нарушения электронтранспортной функции дыхательной цепи последовательно распространяются от субстратного к цитохромному ее участку и, в конце концов к цитохромоксидазе, которая инактивируется последней.

д) цитохромоксидаза не является лимитирующим звеном процесса в широком диапазоне значений парциального давления кислорода, вплоть до аноксической области, что обусловлено ее кинетическими свойствами, определяющими ее высокое сродство к кислороду.

Изложенная последовательность изменений активности различных ферментных комплексов дыхательной цепи при гипоксии, находящаяся в противоречии с традиционными представлениями о первенствующей роли цитохромоксидазы в подавлении аэробного синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, базируется на многочисленных экспериментальных данных [13].

Как известно, решающим фактором для возникновения гипоксических состояний является дефицит доставки кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, так как является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи - цитохромоксидазы. Поэтому недостаток кислорода, возникающий в определенных условиях, может приводить к ограничению, либо полному подавлению аэробного образования энергии, т.е. снижению уровня макроэргов (АТФ и КФ) - главных показателей гипоксии. Следовательно, к подавлению огромного количества энергозависимых реакций, таких как формирование мембранного потенциала, транспорт ионов, электрогенная функция клеток, мышечное сокращение, функция рецепторов и другие.

Исследования последних лет свидетельствует, что в основе развития энергетического дефицита при гипоксии лежат изменения активности всех ферментных комплексов дыхательной цепи, а не только цитохромоксидазы. Иными словами, дыхательная цепь вов-

лекается в этот процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняющая роль регулятора и модификатора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям. Последние "чувствуют" даже очень небольшие ритмические изменения в концентрации кислорода, характерные для физиологической нормы (колебания в содержании кислорода в окружающем воздухе в пределах 21-16%).

В этом контексте рассматриваются следующие механизмы возникновения гипоксического состояния:

1. при низких концентрациях кислорода включаются срочные компенсаторные механизмы энергетического обмена, препятствующие снижению внутриклеточного содержания АТФ. На первой стадии биоэнергетической гипоксии они проявляются в первоначальной активации электронтранспортной функции дыхательной цепи за счет усиления окислительных процессов на субстратном ее участке - NADH-оксидазном и сукцинатоксидазном, что может приводить даже к небольшому увеличению внутриклеточного содержания АТФ. Увеличение общей дыхательной активности организма регистрируется и на системном уровне, когда содержание кислорода в окружающем воздухе составляет 16-12%. При усилении тяжести или длительности гипоксического воздействия активация ферментов субстратного участка сменяется ингибированием NAD-зависимого пути окисления, приводящем к нарушению переноса электронов на участке NADH-CoQ. Однако при этом наблюдается альтернативная компенсаторная активация сукцинатоксидазного пути окисления, который обеспечивает электронами цитохромный участок дыхательной цепи.

2. при еще более поздних стадиях гипоксии происходит инактивация электрон-транспортной функции в области цитохромов. Характерным для нее признаком является снижение дыхания и содержания АТФ, появление линейной зависимости дыхания и концентрации АТФ от парциального напряжения кислорода, лабилизация мембран и выход из клетки цитозоля, активация образования свободнорадикальных продуктов. Практически полное подавление энергозависимых процессов и специфической функции клетки, появление продуктов деградации адениннуклеотидов (аденозина, инозина, гипоксантина), за которыми следует гибель клетки. На организменном уровне стадия декомпенсации начинается при снижении содержания кислорода в окружающей среде ниже 10%.

3. при терминальной стадии биоэнергетической гипоксии (полном отсутствии в среде кислорода) происходит резкая инактивация цитохромоксидазы, вплоть до аноксии. Из этого следует, что изменение вклада метаболических потоков на субстратном участке, поставляющих восстановительные эквиваленты в дыхательную цепь, является одним из наиболее ранних предикторов кислородной недостаточности.

Таким образом, генерализованная гипоксия - это сложный, многофазный процесс, развивающийся при

разных формах кислородной недостаточности. В его основе лежат последовательные изменения свойств митохондриальных ферментных комплексов, приводящие к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи, которые начинаются на субстратном и распространяются к терминальному ее участку.

На современном этапе изменилось в известной степени само представление о гипоксии. К сожалению, значительная часть исследователей понимает под гипоксией только конечное звено ее патогенеза - тканевую, клеточную гипоксию, развивающуюся в организме при снижении напряжения кислорода в тканях и клетках до уровней ниже критических, ее последствий, обуславливающих деструктивное действие гипоксии. Мало внимания уделяется тем степеням гипоксии, при которых наиболее выражена и эффективна функция компенсаторных механизмов, конструктивный эффект гипоксии и адаптации к ней.

Вместе с тем именно при компенсаторной и субкомпенсаторной гипоксии в ответ на снижение напряжения кислорода в артериальной крови включается особенно эффективная эволюционно-обусловленная деятельность компенсаторных механизмов [11, 15].

Значительно расширились наши знания о патогенезе гипоксических состояний. К ранее известным прибавились сведения о роли окиси азота в патогенезе гипоксии. По механизму действия препараты, вызывающие высвобождение NO, стимулируют цитозольную гуанилатциклазу, повышают содержание цАМФ (важнейшего энергетического звена), уменьшают концентрацию свободных ионов кальция.

Особое место в механизме гипоксических нарушений занимают последствия, связанные с обменом кальция, который, как известно, является важным регулятором клеточного метаболизма. Выброс ионов кальция при гипоксии из внутриклеточных пулов и его накопление в цитозоле, приводящие в свою очередь к активации цикла арахидоновой кислоты с последующим высвобождением вазоактивных веществ: простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и простациклинов может также стимулировать свободнорадикальные процессы [6]. Прямым следствием нарушений кальциевого обмена является изменение состояния ряда кальций-зависимых митохондриальных ферментов (пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы). В конечном счете происходит кальций-зависимое угнетение дыхания снижение отношения NADH/NAD. Снижение концентрации кислорода во внеклеточной среде является одним из пусковых механизмов гипоксии, но не первопричиной инактивации митохондриальных ферментов субстратного участка дыхательной цепи, так как кислород вступает во взаимодействие только с цитохромоксидазой и не участвует в окислительно-восстановительных реакциях на предшествующих стадиях. Роль ингибиторов этих стадий могут выполнять эндогенные токсические вещества, выбрасываемые в кровь или образующиеся в клетке при гипоксии (например, появление избытка протонов, уве-

личение содержания внутриклеточного кальция, цинка, выброс медиаторов воспаления, NO и другие, о которых даны сведения выше).

Одним из главных кандидатов на роль возникновения гипоксии является изменение внутриклеточного pH. В современной литературе отмечается различное действие мягкого и жесткого ацидоза, который сопутствует гипоксии. Первый активирует многие процессы в клетке, в том числе и дыхание, что может указывать на возможность повышения NAD-зависимого окисления. В условиях жесткого ацидоза накопление внутриклеточного NADH, одним из источников которого может быть повышение синтеза жирных кислот на ранних стадиях гипоксии, замедление регенерации NAD, необходимой для цикла Эмбеден-Мейергофа, может быть одной из причин снижения окисления триоз и увеличения степени восстановления дыхательных переносчиков митохондриальных ферментных комплексов [9].

Другим фактором, который может иметь особое значение в патогенезе повреждений митохондрий и нарушении функции дыхательной цепи при гипоксии и ишемии являются продукты свободнорадикальных реакций [6]. Последние данные указывают, что даже при нормоксических условиях митохондриальные ферментные комплексы способны генерировать супероксидные радикалы и H_2O_2 в присутствии NADH. В ишемических тканях NADH-зависимая генерация свободных радикалов усиливается. Увеличение степени восстановленности переносчиков дыхательной цепи и наличие достаточно высоких концентраций кислорода в окружающей среде создают особо благоприятные условия для их образования. Наиболее чувствителен к токсическому действию свободных радикалов митохондриальный ферментный комплекс первого порядка. Продукты свободно радикальных реакций сильнее всего инактивируют транспорт электронов между NADH-дегидрогеназой и убихиноном и значительно меньше между убихиноном и цитохромом C. Наибольшее значение в этом процессе имеет H_2O_2 . Поэтому каталаза, стимулирующая разложение H_2O_2 , обладает антигипоксическим эффектом. Источником H_2O_2 могут быть как митохондриальные ферменты, так и NADH-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. В таких тканях как мозг и миокард, она является механизмом, с помощью которого осуществляется окисление цитоплазматического NADH и образуется H_2O_2 и который активируется при гипоксии или ишемии.

Особо велика роль свободнорадикальных процессов при химической гипоксии. Нельзя исключать и другие источники свободных радикалов, например ксантиноксидазу, активность которой в условиях высокой восстановленности в клетке увеличивается за счет протеолитической конверсии из ксантиндегидрогеназы. Однако, так как одним из субстратов этой реакции является продукт деградации адениннуклеотидов гипоксантин, она, видимо, может реализоваться только в период энергетической декомпенсации [8].

Еще одним мощным источником свободных радикалов могут быть различные кислородзависимые реакции окисления моноаминоксидаз, которые на 2-4 порядка более высокие, чем у цитохромоксидазы. Благодаря этому их подавление происходит даже при незначительном снижении кислорода в среде. При этом появляется возможность образования и накопления промежуточных продуктов восстановления кислорода, которые в свою очередь могут способствовать изменению физико-химических характеристик мембранных липидов, в частности, их микровязкости и плотности, вплоть до изменений конформационной подвижности и функциональной активности мембранно-связанных белков, транспортных белков-переносчиков, рецепторов, ферментов, ионных каналов, значений поверхностного заряда и другие. Свободные радикалы могут способствовать нарушению водного и ионного баланса в клетке, набуханию митохондрий, отеку тканей, нарушению фосфолипидного состава мембран, увеличению их текучести и проницаемости. Результатом этого является утечка CoQ и цитохрома C на поздних стадиях гипоксии (ишемии), которая может быть причиной нарушения электронтранспортной функции митохондриальных ферментных комплексов. Дефицит убихинона в свою очередь усиливает образование свободных радикалов, что приводит к дополнительным нарушениям биологических мембран. Увеличение пероксидазной активности, сопровождающееся образованием OH и H₂O₂, было показано также в нервной ткани.

В последние годы появились доказательства существования гормонального контроля резистентности организма к гипоксии, которые позволили предположить наличие прямых связей между рецепторным аппаратом и энергетическим обменом. Согласно гипотезе о гормонально-субстратно-нуклеотидных системах, существует функциональный блок: катехоламины - янтарная кислота - цАМФ с положительными обратными связями, где окисление сукцината контролируется катехоламинами, и наоборот, сукцинат может стимулировать метаболизм катехоламинов. Наличие такой двухсторонней связи позволяет предполагать участие янтарной кислоты в модулировании синаптической передачи. Аналогично этому, можно говорить о медиаторно-субстратно-нуклеотидной системе ацетилхолин- α -кетоглутарат - ГТФ - цГМФ. Специфическая активация окисления α -глутарата ацетилхолином в митохондриях различных тканей осуществляется за счет активации аминотрансферазных реакций. В свою очередь α -кетоглутарат оказывает холиномиметическое действие и активирует холинэстеразу. Установлена также связь между активацией при воздействии экстремальных факторов и, прежде всего гипоксии, гипофизадреналовой оси гормональной регуляции организма и компенсаторным усилением сукцинатоксидазной системы клеток. Согласно полученным данным, любая стрессовая реакция уже через 30-60 сек после воздействия приводит к увеличению активности сукцинатдегидрагеназы, продолжающемуся

около 2 мин, а затем вторичному ее всплеску через 6-8 мин. Эта активность коррелирует с выбросом адреналина, активацией аденилатциклазной системы и устраняется адреноблокаторами. Следовательно, можно указать на общую концепцию регуляции функций митохондрий, как и клетки в целом, не только макроэргическими соединениями, коферментами и метаболитами, но и гормонами.

Изучение этих взаимоотношений приобретает особое значение при гипоксии. Рецепторные системы и нейромедиаторы могут отвечать за включение компенсаторных метаболических реакций, модулирующих и контролирующих в этих условиях энергетический обмен. Таким образом, открывается еще одна область исследований - установление роли центральных и периферических нейромедиаторов в формировании особенностей энергетического обмена при гипоксии, поиск и создание антигипоксических средств, модулирующих функцию рецепторов при гипоксии и оказывающих энергезирующее действие.

По А.З.Колчинской [10] данные об изменениях параметров кислородных режимов организма: парциального давления, скорости поэтапной доставки кислорода и потребления кислорода и потребления кислорода, высшей нервной деятельности, дыхания, кровообращения, содержания лактата и пирувата в крови, ее кислотно-основного состояния позволили выделить и объективно охарактеризовать следующие степени гипоксической гипоксии: 1) латентную (скрытую); 2) компенсированную; 3) субкомпенсированную; 4) декомпенсированную и 5) терминальную

Первая степень гипоксии - латентная - развивается тогда, когда действие гипоксического раздражителя на организм еще незначительно, когда импульсация каротидных и аортального хеморецепторов увеличивается еще несущественно. Даже без компенсаторного усиления легочного дыхания и кровообращения тканевая гипоксия не развивается, напряжение кислорода в артериальной крови снижается не значительно, насыщение артериальной крови кислородом составляет не менее 90-88%. На отдельных участках тканей, очень чувствительных к гипоксии, таких как кора головного мозга, парциальное давление может приближаться к критическому уровню (который для коры головного мозга выше, чем для других тканей). Субъективно латентная гипоксия почти не ощущается. Проявляются некоторые признаки возбуждения, настроение приподнято, испытывается "прилив энергии", объективно отмечается несколько ускоренный темп речи и движений, нарушение тонких дифференцировок. Учащение сердечных сокращений и одышка проявляется лишь при физической нагрузке, при которой суммируется действие гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки.

Вторая степень острой гипоксической гипоксии - компенсированная - наблюдается при снижении парциального давления 140-100 мм рт. ст. При компенсированной гипоксии усиленная деятельность всей функциональной системы дыхания обеспечивает под-

держание скорости поэтапной системы доставки кислорода на уровнях, близких к нормоксическим. При этой степени гипоксии деятельность компенсаторных механизмов наиболее эффективна. Гипоксия в большей части не развивается, минутный объем дыхания увеличивается за счет увеличения дыхательного объема, что положительно сказывается на процессе газообмена в легких - дыхание становится более эффективным, возрастает доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что наряду со снижением шунтирования крови в легких способствует меньшему снижению напряжения кислорода в артериальной крови. При компенсированной гипоксии минутный объем крови увеличивается за счет учащения сердечных сокращений, ударный сердечный выброс изменяется недостоверно. Головной мозг, его кора и мозжечок, несмотря на перераспределение кровотока, все же обнаруживают некоторые признаки кислородной недостаточности. Равновесие между основными нервными процессами сдвигается в сторону преобладания возбуждения, темп речи и движения ускоряется, нарушаются тонкие дифференцировки и тонкая координация движения. Субъективно состояние оценивается как "хорошее". При этом умственная и физическая работоспособность несколько снижается.

Потребление кислорода организмом при компенсированной гипоксии повышено, т.к. часть кислорода затрачивается на усиление работы дыхательных и сердечной мышц, на энергетическое обеспечение проявляющегося общего возбуждения.

Третья степень гипоксии субкомпенсированная гипоксия - развивается когда парциальное давление кислорода ниже 90, но выше 60 мм рт. ст. (высота более 3500 м, но менее 4800 м). Несмотря на напряженную деятельность компенсированных механизмов, включая и тканевое, парциальное давление кислорода снижается до уровней несколько ниже критических, скорость поэтапной доставки кислорода и его потребления падают, развивается тканевая гипоксия, проявляется венозная гипоксемия. Заметно нарушается высшая нервная деятельность, снижается умственная и физическая деятельность. Нарушаются все виды внутреннего торможения - не только тонкие, но и грубые дифференцировки, запаздывающее и условное торможение, уменьшается концентрация основных нервных процессов, могут проявляться различные степени гипноидного торможения, сонливость. Ухудшается способность к запоминанию слов, отмечаются персеверации, нарушается способность совершать арифметические действия. Движения становятся замедленными, на 20-40% по сравнению с равнинными данными ухудшается физическая работоспособность.

Четвертая степень гипоксии декомпенсированная гипоксия, развивающаяся, когда парциальное давление кислорода снижается до 60 мм рт. ст., ("высота" в барокамере 5000-7000 м, высота в горах - свыше 5000 м), из-за гипоксии мозга и сердечной мышцы нарушается действие приспособительных механизмов. Дыхание и пульс урежаются, резко снижается скорость по-

этапной доставки кислорода и потребления тканями. Возможны судороги с потерей сознания, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Пятая, терминальная стадия, характеризуется агонией, которая носит непреходящий характер.

Подытоживая результаты собственных [2-5, 19-22] и имеющихся в литературе данных [7, 14, 16], а также анализируя механизмы адаптации к гипоксии в целом, можно прийти к заключению, что защита организма организуется на системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном, мембранном и молекулярных уровнях, а также на уровне генного аппарата. Первыми на снижение дефицита кислорода реагируют физиологические механизмы компенсации гипоксии: рефлекторно увеличивается частота дыхания и сердцебиения, количество эритроцитов в циркулирующей крови возрастает. Усиливается функция эндокринных желез, увеличивается содержание гормонов в крови. Активация функциональной системы дыхания оказывается эффективной лишь до того, как парциальное давление кислорода в альвеолярном газе, артериальной крови и в клетках не падает до уровней ниже критических, которые для лиц разного возраста, пола, состояния здоровья и степени тренированности неодинаковы. При снижении давления кислорода на несколько миллиметров ниже критического уровня, т.е. при субкомпенсированной гипоксии с локальными проявлениями тканевой гипоксии, активизируются другие уровни адаптации организма к гипоксии: молекулярные, в том числе образуются факторы, ускоряющие трансляцию генов синтеза белков. Включаются механизмы адаптации к гипоксии на субклеточном, клеточном, тканевом уровнях, что обуславливает адаптацию органов и всей функциональной системы дыхания, конструктивное действие адаптации к гипоксии, повышение экономичности кислородных режимов организма и экономизацию функциональных затрат на обеспечение необходимым количеством кислорода. Этот эффект может быть достигнут только при таком парциальном давлении кислорода при котором имеет место субкомпенсированная гипоксия. При большем снижении парциального давления проявляется повреждающее действие последствий генерализованной тканевой гипоксии, адаптация к гипоксии становится невозможной. Для успешной адаптации к гипоксии используется ступенчатая адаптация, основанная на том, что организм адаптируется к повышенному давлению, вызываемому в конечном счете субкомпенсированную гипоксию, переходящую в компенсированную перед следующей ступенью снижения парциального давления и оказывающуюся субкомпенсированной в начале адаптации на каждой из последующих ступеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипенко Ю.В. Пределы адаптируемости миокарда к гипоксии. Матер. Всероссийской конф. "Гипоксия - механизмы, адаптация, коррекция", М., 1997, с.7-8; 2. Асметов В.Я., Ахундов Р.А. Ноотропы - препараты коррекции гипоксических и амнестических нарушений. Биомедицина, 2005, N.3, с.10-14; 3.Ахундов Р.А. Гипоксия: стратегия

фармакологической регуляции (Обзор). Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17; 4. Ахундов Р.А. В кн.: Ноотранквилизаторы, Баку, 1998, 120 с.; 5. Ахундов Р.А., Алиев А.Н., Ханум Айдын гызы. Противогипоксические средства. Учебно-метод. пособие по фармакологии., Баку, 2003, - 25 с.; 6. Бурлакова Е.Б., Хранова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природных антиоксидантов. Мат. IX Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2002, с.212-215; 7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с.3-9; 8. Дюмаев К.М., Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов. Мат. IX Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2002, с.765; 9. Зенков Н.К., Ланкин В.В., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М., 2001, 343 с.; 10. Колчинская А.З., Хацуков Б.Х., Закусило М.П. Кислородная недостаточность, декструктивное и конструктивное действие. Нальчик, 1999, 208 с.; 11. Лосев А.С., Алыбаев А.М., Карнова К.Э. В кн: Фармакологическая коррекция кислородных состояний дезадаптации. М., 1996, с.54-73; 12. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. Бюлл. exper. биол. и мед., 1997, N.9, с.244-254; 13. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. Мат. VIII Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", М., 2001, с.22-34; 14. Лукьянчук В.Д., Савченко Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы. Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с.72-97; 15. Меерсон Ф.З. В кн.: Физиология адаптационных процессов. М., 1986, с.224-232; 16. Сазонтова Т.Г., Мацкевич А.А., Архипенко Ю.В. Мембранопротекторное действие адаптации к гипоксии и стрессу. Мат. 2-ой Конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция", М., 1999, с.64-67; 17. Сиротинин Н.Н. Патологическая физиология экстремальных состояний. М., Медицина, 1973, 383 с. 18. Хочачка П.А., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М., Мир, 1988, 555 с.; 19. Akhundov R.A. The search study of the agente with nootropic tranquilizing activity of the basis of nicotinamide. VII Soviet-Italian meeting on Neuropsychopharmacol., 1990, p.53-55; 20. Akhundov

R.A. Tagiev S.A. Nicomorfolin - new cardiotoxic and psychotropic drugs. I-rd Intern. Meeting Pharm. Scien., Stanbul, 1994, p.100-102; 21. Akhundov R.A. Pharmacological regulation of memory. East. Med. Jornal, 1999, v.4, N.1-4, p.88-92; 22. Akhundov R.A. Jafarov F.I., Khudaverdiev A. Behavior changes of rats movivated to alkogol under the influenc of water load and its deprivation. The Jorn. of the European College of Neuropsychopharmacology, 2005, Gaaga, v.15, supp.2, p.S299.

SUMMARY

Energetical mechanisms of oxidative stress, endogenic and exogenic hypoxia
R.Akhundov, Kh.Akhundova

Researches of last years testifies, that in the basis of oxidative stress and hypoxia are factors of destruction of mithochondres and activation of the free radicals processes, which brings to cells damage, cell ageing, mutagenesis, cancerogenesis and etc. Under research are peroxidation passways, level of membrane potential, massed synaptic emission of mediators, shocking increase in endocellular calcium at acute and chronic hypoxia. The described infringements of oxidative processes in mithochondres are the basic mechanism of tissue hypoxia. Ways of protection and adaptation mechanism to the oxidative stress should be organized on system, organic, tissue, cellular, subcellular, membranaric and molecular levels.

Поступила 05.08.2009

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Конвенциональная и конформная лучевая терапия при лечении немелкоклеточного рака легкого IIIA стадии

Н.М.Аскеров, К.И.Кязимов, А.Т.Алиев,
А.А.Насиров, Э.Ш.Мирзабеков, Р.Р.Гусейнов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Рак легкого (РЛ) - одно из самых распространенных злокачественных заболеваний, особенно у мужчин [2]. Данная патология остается лидирующей причиной смерти от злокачественных новообразований в большинстве индустриально развитых стран. В 1999 г. от рака легкого в мире умерло 950 тыс. человек, в 2000 г. - 1,2 млн. человек, а в 2010 г. по прогнозам ожидается около 3 миллионов смертей.

Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ). При этом в большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при данном варианте РЛ не превышает 20-30% [1]. В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак легкого и в XXI веке будет острой проблемой [3, 1].

Лучевой метод лечения при раке легкого, стал в последнее время все более значимой и неотъемлемой частью мультимодальной терапии. На современном этапе всё большее внимание уделяется минимизации побочных эффектов противоопухолевой терапии, в частности радиотерапии. Применение интенсивных методов лучевой терапии, позволяет увеличить продолжительность жизни больных, однако увеличивает и риск возникновения лучевых повреждений легочной ткани. Частота развития этих повреждений достаточно высока и по различным литературным данным колеблется от 15% до 62% [3, 5]. Тяжелые лучевые повреждения легочной ткани могут приводить к отмене лучевого компонента в лечении или его отсрочке, обострению сопутствующих заболеваний, что нивелирует успехи противоопухолевого лечения, а так же снижает качество жизни пациентов в постлучевом периоде [7].

В клинической практике для проведения лучевой терапии при раке легкого в основном используют дистанционное облучение.

В практике для дистанционной лучевой терапии широкое применение нашли гамма-терапевтические аппараты. Благодаря простоте эксплуатации и технического обслуживания гамма терапевтических установок, конвенциональная лучевая терапия проводится практически во всех странах мира уже многие десятилетия. Лучевая терапия гамма излучением - конвенциональная лучевая терапия, широко применяется при ле-

чении рака легкого в различных режимах и комбинациях противоопухолевой терапии [8].

По литературным данным при использовании конвенциональной лучевой терапии у больных НМРЛ IIIA стадии объективный эффект отмечается у 53.7 - 6.8 % больных [6].

Конформная радиотерапия (также известная как трехмерная конформная радиотерапия или 3DCRT), метод радиотерапии, который использует компьютерное планирование и систему облучения, чтобы создать соответствующую величину и форму области распределения дозы для идеального целевого объема, с максимальным исключением окружающей нормальной ткани.

Конформная радиотерапия (CRT) является методом радиотерапии, который преследует две основные цели:

1. Улучшить распределение дозы, путем создания объем облучения высокой дозы для определенного целевого объема.

2. Уменьшить объем окружающих нормальных тканей, подвергнутых облучению.

В свою очередь, ожидается, что это уменьшит уровень поздних осложнений и позволит увеличить дозу облучения в опухоли [4].

В последние годы существенно усовершенствовалась техника в области радиотерапии. Достижения в компьютерных аппаратных средствах, программном обеспечении и медицинском отображении привели к развитию новой технологии для того, чтобы улучшить планирование внешнего облучения, поглощенную дозу и контроль качества радиотерапии. Трехмерные системы планирования облучения (3D RTP), многолепестковые коллиматоры (MLC) и онлайн электронное портальное отображение примеры этих технологий.

Конформная радиотерапия должна способствовать ограничению облучения нормальных тканей и увеличению дозы в опухоли.

Обзор литературы показывает, что суммарные дозы радиотерапии, используя конформный подход, приводят к более высоким показателям эффективности лечения, относительно конвенциональной радиотерапии. По данным некоторых авторов при использовании конформной лучевой терапии у больных НМРЛ IIIA

стадии объективный эффект отмечается у 70.1 - 6.4% больных [6].

Ограниченные показательные данные от сравнительных нерандомизированных исследований также предполагают, что уровень токсичности для некоторых признаков может быть более низкой при использовании конформной радиотерапией, чем при стандартной конвенциональной радиотерапии. Однако они менее доказательны, так как данные, на которых базируются результаты эффективности, являются относительно малочисленными.

Все изложенное обусловило актуальность поставленной цели и явилось основанием для выполнения настоящего исследования. Целью исследования являлось сравнение эффективности конвенциональной и конформной лучевой терапии у больных НМРЛ IIIA стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основой для выполнения данного исследования послужили клинические материалы 77 больных центральным НМРЛ IIIA стадии. Все больные находились на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

В клиническое исследование включались только больные с морфологически верифицированным диагнозом, не подлежащее оперативному лечению. Возраст больных колебался от 30 до 75 лет. Субъективный статус (общий статус больных) до начала лечения оценивался по 5-степенной шкале ВОЗ. При этом субъективный статус больных, включенных в исследование, до начала лечения был ?3.

Все больные до начала лечения имели нормальные показатели периферической крови, функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

В исследование не включались больные с наличием ателектаза всего правого или левого лёгкого, с тяжёлыми формами паренхиматозного гепатита, с нарушением функции почек, с низкими показателями общего анализа крови, с тяжёлыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, некомпенсированным сахарным диабетом, с наличием центральной или периферической нейропатии II или выше степени, любого генеза, пациенты с деменцией, больные с отдалёнными метастазами, больные с активным туберкулезным процессом лёгких. Также в протокол не включались больные с наличием в анамнезе любого вида злокачественного процесса, за исключением основного заболевания (НМРЛ), имевшие ранее или в момент начала исследования и пациенты, ранее получившие специфическое противоопухолевое лечение (операция, химиотерапия или лучевая терапия).

Обязательным условием для включения больных в протокол исследования являлась возможность идентификации первичной опухоли и/или метастазов с помощью различных диагностических методов (рентгенологический, эндоскопический, УЗИ, КТ и др.) и последующий их динамический контроль.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В первой исследуемой группе (n=32) больным проводилась конформная лучевая терапия (3D-CRT). Больные проходили предлучевую подготовку с помощью КТ симулятора в режиме трехмерного объемного (3D) планирования облучения. В объем облучения включалась первичная опухоль и средостение до бифуркации противоположного корня с двух встречных фигурных полей (MLC) разовой дозой 2 Гр - 20 фракций, до суммарной дозы 40Гр.

Далее, на втором этапе облучение проводилось локально, только на первичную опухоль с 3-4 полей до суммарной 60-70Гр. Весь этап лечения проводился в непрерывном режиме.

Облучение осуществлялось на линейных ускорителях, оборудованных многолепестковым коллиматором, фотонами энергией 6-15 МЭВ. Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования, 1 раз в день, 5 раз в неделю, без перерыва, за 6 - 7 недель.

Во второй, контрольной группе (n=45) больным проводилась традиционная - конвенциональная лучевая терапия. Больные проходили предлучевую подготовку с помощью КТ симулятора. В объем облучения включалась первичная опухоль и средостение до бифуркации противоположного корня с двух встречных фигурных полей разовой дозой 2 Гр - 20 фракций, до суммарной дозы 40Гр. Далее, на втором этапе облучение проводилось локально, только на первичную опухоль с 3-4 полей до суммарной 60-70Гр. Весь этап лечения проводился в непрерывном режиме.

Облучение осуществлялось на аппарате Teragam, гамма излучением энергией 1,24 МЭВ. Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования, 1 раз в день, 5 раз в неделю, без перерыва, за 6 - 7 недель.

В случае прогрессирования заболевания больные переводились на другие режимы лечения.

Оценка эффективности исследуемого метода лечения проводилась по классификации ВОЗ: объективный эффект, субъективный эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При анализе полученных результатов объективный эффект в исследуемой группе больных был отмечен у 18 (56,3±8,8%), а в контрольной группе у 22 (48,9±7,5%) пациентов. При этом в исследуемой группе в 4(12,5±5,8%) случаях была выявлена полная регрессия опухоли, а в 14 (43,8±8,8%) случаях - частичная регрессия. В контрольной группе полная регрессия была отмечена у 4(8,9±4,2%) больных, а частичная регрессия - у 18 (40,0±7,3%) больных.

Стабилизация болезни в исследуемой группе отмечалась у 12(37,5±8,6%) больных, в контрольной группе - у 19(42,2±7,4%) пациентов, а прогрессирование, соответственно у 2(6,2±4,2%) и у 4(8,9±4,2%) пациентов. Субъективный эффект наблюдался в 84,4±6,4% случаев в исследуемой группе и в 80,0±6,0% случаев в контрольной группе.

Полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасном токсическом профиле конформной лучевой терапии по сравнению с конвенциональной лучевой терапией у больных НМРЛ IIIA стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. - Вестник РОНЦ, 2003, N.1, с.3-7; 2. Маренич А.Ф., Горбунова В.А. Современные противоопухолевые препараты в лечении немелкоклеточного рака легкого. - Новое в терапии рака легкого. Москва, 2003, с.16; 3. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. - Radiother Oncol 1997; 44: 17, p.22; 4. Edward C.H., Carlos A.P., Luther W.B. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, Philadelphia, 2008, p.218 - 239; 5. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). - Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45:323, p.329; 6. Horwitz E. M., Hanlon A.L., Pinover W.H.,

Hanks G.E. The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with localized non small cell lung cancer. - International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1999, v.45, N.5, p.1219-1225; 7. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. - Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42:1, p.9; 8. Levit S.H., Purdy J.A., Perez C.A. et al. Technical Basis of Radiation Therapy, 4th revised edition, Springer, 2008, p.532-533.

SUMMARY

Conventional and conformal radiotherapy of IIIA non-small cell lung cancer

N.Asgarov, K.Kazimov, A.Aliyev, A.Nasirov, E.Mirzabekov, R.Huseynov

Lung cancer is the one of the most extensive malignant diseases. More than 75 % of all lung cancer cases is non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiotherapy has the important part on the treatment of NSCLC. Application of intensive methods

of radiotherapy, allows to increase life span of patients. But the risk of damages of lung tissue induced by beam therapy increases. In clinical practice, usually used the external beam therapy on the treatment of lung cancer. Standard external beam therapy on cobalt machines - conventional radiotherapy, is widely used on treatment of lung cancer in several modes and combinations. The conformal radiotherapy (CRT) is the modern and most exact method of radiotherapy. According to our researches, the objective response of treatment in group with conformal radiotherapy was noted on the 18 (56,3±8,8%) of patients from 32. But in group with conventional radiotherapy there was 22 (48,9±7,5%) from 45 of cases. Our results testifies the high efficiency of conformal radiotherapy on IIIA NSCLC patients.

Поступила 14.08.2009

Изменение определяемых *in vivo* показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у мышей после воздействия на них низких доз ионизирующего излучения

Г.М.Мамедов, Н.А.Гамидова

Национальный центр онкологии,
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Исследование возможных последствий воздействия незначительно превышающих по величине естественный радиационный фон низких доз ионизирующего излучения (ИИ) на живые организмы все еще остается одним из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии. Это обусловлено тем, что воздействию низких доз ИИ люди подвергаются несравненно чаще, нежели воздействию более высоких доз радиации, а последствия такого воздействия изучены далеко не в полной мере [2, 7].

Учитывая исключительно важное значение неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (НИОР) в обеспечении структурного гомеостаза [8], мы поставили перед собой цель оценить характер воздействия низких доз ИИ на показатели НИОР.

В исследовании, посвященном данному вопросу, ранее мы установили, что однократное облучение мышей дозой 0,1 Гр не вызывало ощутимого снижения иммунологических показателей, определенных *in*

vitro и отражающих состояния отдельных звеньев НИОР. В то же время, однократное облучение мышей дозой 1,0 Гр обусловило появление отчетливых лабораторных признаков депрессии НИОР [5]. В этом отношении изменение показателей НИОР по характеру напоминало таковые, вызванные введением "низкой" и более высокой доз такого цитостатического препарата, как циклофосфамид [4].

Вместе с тем, для того, чтобы прийти к окончательному выводу о неспособности однократного воздействия ИИ в дозе 0,1 Гр оказывать ощутимое депрессивное воздействие на НИОР, нам предстояло показать, что оно не приводит к изменению ее соответствующих показателей, определяемых у живых мышей, подвергнутых облучению и, в частности, отражающих состояние естественной противоопухолевой резистентности и противоинойфекционной резистентности (ПИР) [3].

Это соображение побудило нас специально исследовать характер влияния указанных выше доз ИИ

Таблица. Результаты инфекционно-инокуляционного теста на мышах, подвергнутых однократному воздействию двух доз ионизирующего излучения и инфицированных малопатогенным золотистым стафилококком

Подгруппы мышей	Число введенных клеток <i>St.aureus</i>	Число погибших мышей среди получивших дозу ИИ:		
		0	0,1 Гр	1,0 Гр
1 (n=5)	10 ⁶	3	3	5
2 (n=5)	10 ⁵	1	2	4
3 (n=5)	10 ⁴	1	2	3
4 (n=5)	10 ³	0	0	1
Гибель животных, %		20,0%	35,0%	65,0%
IgLD50%		5,54	5,18	3,84

на определяемые *in vivo* интегративные показатели ПИР. Ниже мы приводим краткую характеристику этого исследования и полученных в нем результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперимент был проведен на 60 белых мышах поликлональной линии SHK массой 18-22 г - было сформировано 3 группы животных по 20 мышей в каждой, а каждую из этих групп мышей разделили на 4 подгруппы, по 5 мышей в каждой. Эти подгруппы обозначали литерами А, В, В и Г.

1-ю группу мышей не облучали, а 2-ю и 3-ю группу мышей подвергали однократному облучению. Последних по 5-10 мышей в коробке из картона размером 30 x 30 x 10 см) и помещали в центр поля облучения гамма-терапевтического аппарата "Рокус-М".

Использовали две дозы облучения - 0,1 Гр (ею облучали мышей из 2-й группы) и 1,0 Гр (этой дозой облучали мышей из 3-й группы).

Для количественной оценки состояния ПИР у интактных мышей и мышей, подвергнутых облучению использовали "барьерный" или инфекционно-инокуляционный тест (ИИТ). Результаты ИИТ позволяют оценить состояние ПИР путем вычисления "дозы" инфекционного агента, введение которого животным обеспечивает преодоление "барьера" ПИР и развитие смертельного заболевания у половины инфицированных животных. Такая доза инфекционного агента именуется LD50%. Кроме того, постановка ИИТ дает возможность оценить состояние ПИР и по такому показателю, как обций процентный показатель гибели животных, инфицированных тем или иным инфекционным агентом [9].

Для определения этих показателей ИИТ воспроизводили на экспериментальной модели инфекционного процесса, вызванного у мышей низкопатогенным штаммом *Staph. aureus*. Из 3-х дневных агаровых колоний готовили 4 суспензии клеток стафилококка таким образом, чтобы в 0,2 мл каждой из них содержалось по 1 тыс, 10 тыс, 100 тыс и 1 млн бактериальных клеток [1].

Указанные суспензии внутрибрюшинно вводили мышам из 2-й и 3-й групп сразу после их облучения, а мышам из 1-й группы - одновременно с мышами из двух упомянутых групп. При этом, во всех трех группах животных подгруппам мышам А, В, В и Г вводили по 1000, 10000, 10000 и 1 млн клеток стафилококка, соответственно.

Далее за мышами наблюдали в течение 10 суток, регистрируя их гибель в каждой из подгрупп всех трех групп животных. Павших за этот период мышей вскрывали, а из их органов делали мазки-отпечатки на поверхность агара. Убедившись в наличии в них *St.aureus*, причиной гибели животных считали генерализованную инфекцию.

На основании полученных результатов определяли об-

ций процент гибели животных в каждой из трех групп и с помощью метода Риды-Менча рассчитали величину десятичного логарифма LD50% (IgLD50%) для каждой группы мышей. Ошибку определения этой величины рассчитывали с помощью известной формулы Пизци [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Как известно, ПИР отражает способность организма противостоять патогенному действию инфекционных агентов и в случае оценки по отношению к бактериям и вирусам может количественно выражаться тем числом бактериальных клеток или вирусных частиц, введение которого обеспечивает преодоление "барьера" такой резистентности.

Вводя пропорционально (как правило, десятикратно) возрастающие или убывающие количества этих биологических агентов нескольким группам животных и подсчитав число заболевших и погибших животных, получивших разные "дозы" этих агентов, можно путем расчета определить то и их число, которое соответствует этому "барьеру и может быть принято за величину LD50%; очевидно, что чем выше LD50%, тем эффективнее ПИР [1]. Именно на этом принципе и была основана наша оценка характера влияния ИИ на ПИР, как одно из звеньев НИОР. Результаты, полученные в описанном выше наблюдении, представлены в таблице.

Как видно из этой таблицы, облучение мышей дозой 1,0 Гр действительно привело к снижению IgLD50% бактерий почти на 2 пункта (а самой LD50% более, чем в 10 раз) по сравнению с интактными животными. Кроме того, облучение такой дозой вызвало увеличение общего процента гибели животных более, чем в 3 раза по сравнению с интактными животными из контрольной группы.

В то же время, у мышей, облученных дозой 0,1 Гр указанный величина IgLD50% не имела существенно-го отличия от аналогичного показателя у необлученных животных, а обций процент гибели животных, облученных такой дозой менее, превышал таковой у интактных животных менее, чем в 2 раза.

Оценивая приведенные выше результаты, мы пришли к выводу о том, что если однократное облучение мышей "пограничной" дозой в 1 Гр вызвало у них депрессию НИОР, которая нашла проявление в подавлении ПИР, то воздействие дозы в 0,1 Гр оказало на определяемые *in vivo* показатели НИОР значительно

менее выраженное влияния.

Вместе с тем, сравнивая эти результаты с ранее полученными результатами оценки характера воздействия указанных доз ИИ на состояния НИОР мышей с помощью комплекса иммунологических методов, следует признать, что оценка состояния ПИР с помощью ИИТ, в отличие от названных иммунологических методов, позволила более точно выявить влияние "малой" дозы ИИ на НИОР.

В заключение необходимо отметить, что именно воздействие ИИ на ПИР составляет один из важнейших компонентов реализации патогенного влияния радиации на организм, поскольку повышение частоты развития вторичных инфекций является основой весьма характерно и важного в клиническом отношении, осложнения острых, а нередко и хронических радиационных поражений человека и животных. Это позволяет надеяться, что использованный нами подход может оказаться полезным при дальнейшем исследовании влияния низких доз ИИ на иммунную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадырова А.А. Подходы к оценке противоиной резистентности мышей на фоне бактериальной инфекции и ее стимуляции. - Здоровье, 2004, N.7, с.53-56; 2. Клиническая радиология. Под ред. А.Е. Сосюкина. М.: Геотар- Медицина, 2008, 219 с.; 3. Мамедов Г.М. Подходы к количественной оценке "малых" доз ионизирующего излучения, воздействующего на человека.- Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.145-147; 4. Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. Изменение показателей иммунологически обусловленной резистентности при длительном иммунодепрессивном воздействии низкой интенсивности. - Медицинские новости Грузии, 2009, N.1, с.98-101; 5. Мамедов Г.М., Аскеров

Н.М., Гамидова Н.А. Изменение определяемых *in vitro* показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у мышей после воздействия на них "малых" доз ионизирующего излучения. - Биомедицина, 2009, N.2, с.16-20; 6. Методы оценки естественной противоопухолевой резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях./Н.О.Гудратов, В.Т.Мамедов, Адигезалова Д.А., М.К.Мамедов. Методические рекомендации. Баку, 1992, 16 с.; 7. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004, 549 с.; 8. Janeway's immunobiology. Eds. K.Murphy, P.Travers. M.Walport. 7-th ed. NY-London: Garland Science, 2008, 875 p.; 9. Kadyrova A.A., Gamidova N.A. Immunotropic drugs as a stimulators of the antiinfectious resistance at mice. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.161.

SUMMARY

Changes in vivo quantitated parameters of non-specific immunologically-mediated resistance at mice irradiated with low doses of ionizing radiation

G.Mamedov, N.Hamidova

The article contains data obtained in the experiment on mice performed for determination of in vivo quantitated parameters of non-specific immunologically mediated resistance (NIR) - LD50% of Staph. aureus and percentage of death of inoculated mice in animal underwent action of ionizing radiation (IR).

It was demonstrated that IR in dose 1,0 Gy induced depression of NIR but in dose 0,1 Gy did not substantival changes of in vivo determined parameters of NIR.

Поступила 09.09.2009

Влияние антиоксидантной терапии на свертываемость крови и лимфы в условиях экспериментального перитонита

И.Э.Аскерова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Известно, что одно из наиболее тяжелых осложнений хирургического лечения острых заболеваний органов брюшной полости является перитонит. В настоящее время установлено, что в основе патогенезе наиболее тяжелых форм перитонита лежит сложная и многообразная по своей природе эндогенная интоксикация [4, 6]. Она сопровождает все этапы заболевания, особенно при распространенных формах перитонита определяет тяжесть течения и исход заболевания. В то же время, в литературе имеются данные о важной роли дренажной функции лимфатической системы в

формировании эндогенной интоксикации, транспортирующих токсичных веществ, в частности продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и остатки разрушенных клеток в кровь [9, 10, 15]. Процесс осложняется ещё и с тем, что по мере увеличения срока болезни нарушается дренажная функция лимфатической системы со всеми вытекающему отсюда последствиями [17]. Однако до настоящего времени роль свертываемости лимфы в нарушениях лимфатического дренажа при остром разлитом перитоните не исследовано. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего

исследования явилось изучение влияние перитонеального экссудата на свертываемость крови и лимфы, в сравнительном аспекте при экспериментальном остром разлитом перитоните.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Опыты проводились на 22 кроликах, породы "Шиншилла", обоего пола, массой 2,0-3,5 кг. В качестве наркотического средства использовали растворы калипсола (8 мг/кг) и димедрола (0,15 мл/кг), которые вводили внутривенно. Модель острого разлитого перитонита воспроизводили по методу В.В. Усикова и соавт. [12]. Все животные разделили на 2 группы, по 17 животным каждой. Животным первой - контрольной группы внутрибрюшинно вводили перитонеальный экссудат, который заранее были взяты у животных с моделью реактивной фазы острого разлитого перитонита. А, животным опытной группы после внутрибрюшинного введения перитонеального экссудата внутривенно вводили раствор супероксиддисмутазы (СОД). Кровь для анализов брали из краевой вены кролика, а лимфу из дренированного грудного протока по методу А.А. Корниенко с соавт. [7] в модификации М.Х. Алиева и В.К. Мамедова [1]. Анализы проводили в исходном состоянии, а также на 1, 3 и 6 часов, а также на 1, 3, 7 и 14 дни после внутривенного введения раствора СОД. О состоянии свертывающей системы крови и лимфы судили по комплексу следующих показателей; каолиновое время (КВ), кефалиновое время (КфВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (КцФ), растворимые комплексы фибрин мономеров (РКМФ), активность антитромбина-III (АТ-III) и фибринолитической активности (ФА). Изученные показатели свертываемости крови и лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре "Хумаколот-Дуо" (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы "Хуман" (Германия). Скорость лимфоотока (СЛО) из грудного протока оценивали по объему лимфы оттекающей в единицу времени из дренированного грудного протока. При обработке результатов эксперимента применяли непараметрические и параметрические методы анализа; данные обрабатывались при помощи пакетов программ EXCEL и Statistika по Стьюденту-Фишеру и методом Вилкоксона [8].*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования у контрольных животных (рис. 1) показали, что внутрибрюшинного введения перитонеального экссудата, взятого у животных с моделью реактивной фазы острого разлитого перитонита, приводит к нарушению свертываемости не только крови, но и лимфы. Наиболее выраженные изменения изученных показателей свертываемости в течение первого часа после введения перитонеального экссудата наблюдались в крови.

В лимфе выраженные изменения появились толь-

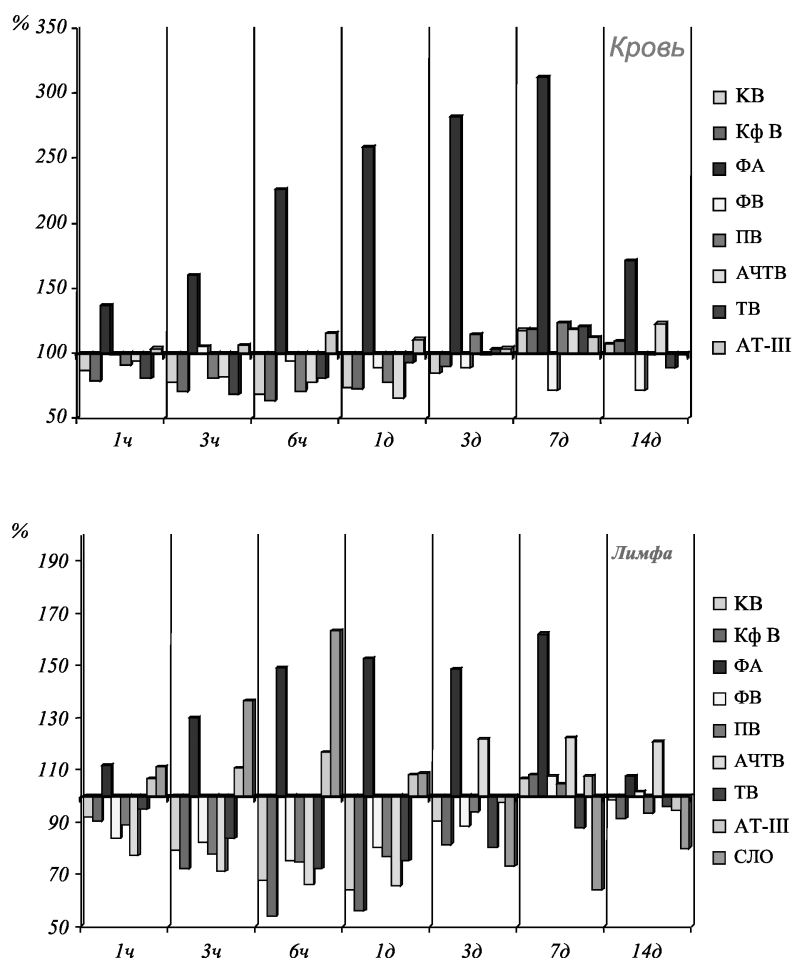


Рис. 1. Влияние перитонеального экссудата на показатели свертываемости крови и лимфы, взятого у кроликов с моделью реактивной фазы острого разлитого перитонита

ко начиная с 3 часа исследования. В течение первой сутки, выявленные изменения носили гиперкоагуляционный характер, а затем, по мере увеличения срока исследования, особенно через 3 дня появились гипокоагуляционные сдвиги, как в крови, так и в лимфе. Следует отметить, что наиболее выраженные гиперкоагуляционные изменения в обеих (кровь, лимфа) системах фиксировали в период через 6 часов исследования. Это выражалось в крови с уменьшением КВ (на 31,1%), КфВ (на 21,9%), АЧТВ (на 22,6%), ПВ (на 29,0%) и ТВ (на 19,6%), а в лимфе - КВ (на 32,4%), КфВ (на 46,3%), АЧТВ (на 34,1%), ПВ (на 25,5%) и ТВ (на 18,1%), а также с активацией фибринолитической системы и АТ-III. В дальнейшем наблюдалась обратная волна сдвигов - изученные показатели стремились к соответствующему исходному значению. Через 7 суток исследования появились даже умеренно выраженные признаки гипокоагуляции, наиболее выраженные в лимфе. Следует отметить, что начиная с 6 часов исследования в крови и лимфе появились РКМФ, содержание которых по мере увеличения срока исследования повышалось. Внутрибрюшинное введение перитонеального экссудата приводило к весьма выра-

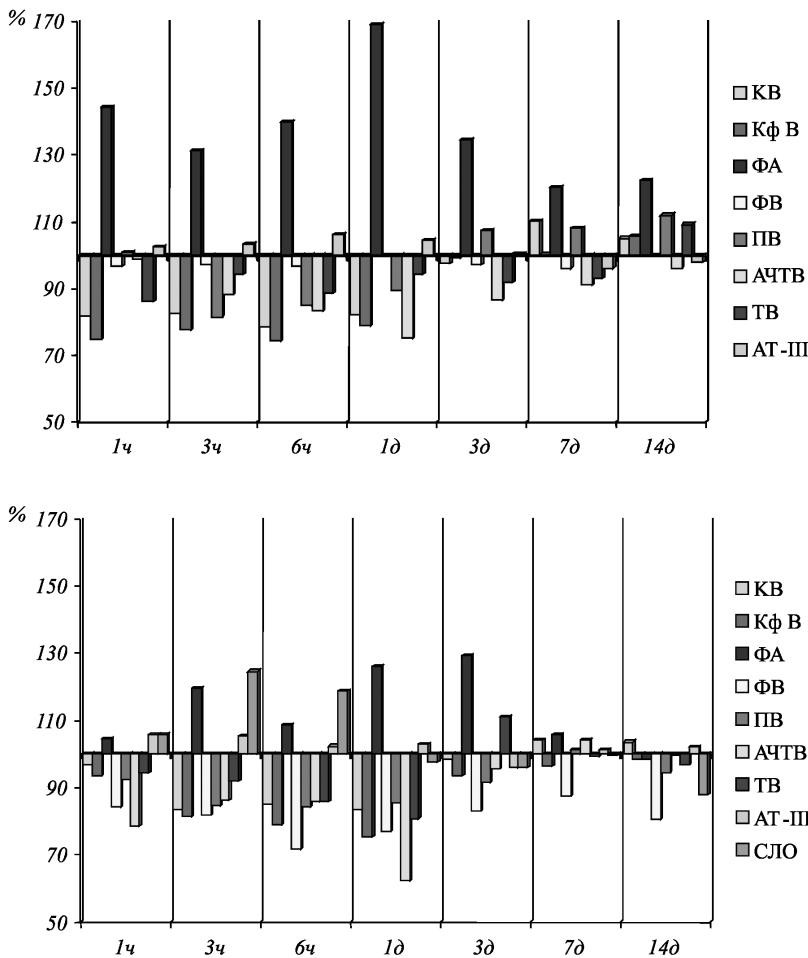


Рис. 2. Влияние супероксиддисмутазы на показатели свертываемости крови и лимфы, получавших внутрибрюшинно перитонеального экссудата, взятого у кроликов с моделью реактивной фазы острого разлитого перитонита

женным изменениям также СЛО из грудного протока. Незначительное увеличение СЛО в начале (в течение 3 часов) исследования, в последующем заметно уменьшалась. Наиболее выраженное угнетение лимфодренажа тканей наблюдали через 1 час исследования. В этот период исследования СЛО из грудного протока уменьшалась до 62,5% от исходного.

Учитывая, что токсичность перитонеального экссудата в реактивной фазе острого разлитого перитонита во многом определяется весьма выраженной активацией процессов ПОЛ и накоплением их продуктов [5, 13], животным опытной группы внутривенно вводили раствор СОД. Результаты исследования показали (рис. 2), что наблюдаемая у животных контрольной группы весьма выраженная активация свертываемости как крови, так и лимфы, у этих групп животных не выявлялись. Наблюдаемые в начале исследования незначительные гиперкоагуляционные сдвиги носили кратковременный характер, то есть, как они в течение суток по основным показателям свертываемости нор-

мализовались. Гипокоагуляционные сдвиги также по сравнению с контрольными были незначительны, как в крови, так и в лимфе. У животных опытной группы СЛО из грудного протока в отличие от контрольных показателей в течение всего опыта не уменьшалась, наоборот, в течение 6 часов после введения СОД она заметно превышала исходный уровень. В дальнейшем СЛО из грудного протока была в пределах исходного показателя.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что внутрибрюшинное введение перитонеального экссудата, взятого у животных с моделью реактивной фазы острого разлитого перитонита приводит к активации внутрисосудистого свертывания не только крови, но и лимфы с последующей закупоркой крово- и лимфокапилляров. Последнее подтверждается также с уменьшением скорости оттока лимфы из грудного протока у животных контрольной группы. А внутривенное введение СОД совместно перитонеальным экссудатом предотвращало внутрисосудистую активацию свертывания крови и лимфы, что благоприятно отражалось на СЛО из грудного протока. Сопоставляя наши данные с литературными о взаимосвязи ПОЛ и свертываемости крови и лимфы [2, 3, 11], а также о большем содержании продуктов ПОЛ в перитонеальном экссудате [5, 14, 16], можно заключить, что внут-

ривенное введение СОД увеличивая антиоксидантного потенциала у опытных групп животных предотвращает внутрисосудистую активацию свертывания крови и лимфы на фоне улучшения дренажной функции лимфатической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Х., Мамедов В.К. Способ получения центральной лимфы в хроническом эксперименте. Рац. предл. №264, от 10 мая 1990, 6 с.; 2. Алиев М.Х. Механизмы нарушения свертываемости лимфы и лимфодренажа на уровне шейного лимфатического ствола в постреанимационном периоде - Биомедицина, 2005, N.4, с.14-17; 3. Алиев С.Д., Алиев М.Х., Мамедзаде А.Я. Нарушения лимфодренажа сердца и свертываемость крови лимфы в постреанимационном периоде. Материалы юбилейной конференции, посвященной 80 летию проф. М.С. Абдуллаева. Баку, 2004, с.35-43; 4. Белокуров Ю.Ю., Рыбачков В.В. Структура эндоинтоксикации и пути ее устранения - Вестник хирургии, 2001, N.10, с.42-45; 5. Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Келина Н.Ю., Безручко Н.В. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадии перитонита - Анестез. и реаним., 2001, N.6, с.31-34; 6. Золотокрылина Е.С., Мороз В.В., Гридчик И.Е., Хандажапов Э.Д. Динамика показа-

телей гемокоагуляции и фибринолиза у больных с распространенным перитонитом - Анестез. и реаним., 2001, N.6, с.34-39; 7. Корниенко А.А., Куликовский Н.Н., Сорокатый А.Е. Катетеризация грудного протока в эксперименте. В кн.: Актуальные вопросы топограф. анатомии и оперативной хирургии. М., 1977, вып.1, с.22-26; 8. Лаккин Г.В. Биометрия. - М.: "Высшая школа", 1990, 352 с.; 9. Левин Ю.М. Управление массопереносом и функциями лимфатической системы-реальный вклад патофизиологии в лечебную медицину. Тез. Докл. третьего Российского конгр. по патофиз., Москва, 2004, с.186; 10. Мамедов Я.Д., Алиев М.Х., О механизмах дисфункции лимфатической системы и её роль в развитии необратимых изменений при терминальных состояниях - Профилактика и экспериментальная терапия экстремальных и терминальных состояний. Омск, 1992, с.21-23; 11. Мешков М.В. Эндотоксинная агрессия в патогенезе ДВС-синдрома у детей с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости - Патол. физиол. и экспериментальная терапия, 2005, N.4, с.17-20; 12. Усиков Ф.Ф. Хирургическая модель острого гнойного перитонита - Хирургия, 1984, N.8, с.127-130; 13. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните - Клиническая лабор. диагностика, 2004, N.10, с.20-22; 14. Qarayev Q.Ş., Əliyev S.C., Javadova C.T., Abdinov E.Ə. Peritonit zamanı peritoneal eksudatın tərkibində lipid peroksidləşməsinin vəziyyəti - Sağlamlıq, 2005, N.5, s.83-85; 15. Ola Carlson and Bengt Rippe. Peritoneal lymphatic absorption and solute exchange during zimosan-induced peritonitis in the rat - Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 1999, v.277, Issue 3, pp.235-245; 16. Springer Berlin. Intraperitoneal hypercoagulation and hypofibrinolysis is present in childhood peritonitis - Journal Pediatric Nephrology, 1999, v.13, N.4;

17. Yuan Z., Rodela H., Hay JB., Oreopoulos D., Johnston MG. Lymph flow and lymphatic drainage of inflammatory cells from the peritoneal cavity in a casein-peritonitis model in sheep - Lymphology, 1994, 27(3), 114-128.

SUMMARY

Coagulability of blood and lymph in the conditions of application of superoxididismutase at the experimental acute peritonitis

I.Askerova

The purpose of the present research was studying influence of a peritoneal exsudate on coagulability of blood and a lymph, in comparative aspect at an experimental acute diffuse peritonitis.

Comparing our data with literary about interrelation the POL and coagulability of blood and a lymph, and also about the larger maintenance of products the POL in a peritoneal exsudate, it is possible to conclude, that intravenous introduction SOD enlarging antioxidatic potential at skilled groups of animals prevents intravascular activation of coagulation of blood and a lymph against improvement of drainage function of lymphatic system.

Поступила 11.09.2009

Возможности структурно-геометрической адаптации сердца у детей перенесших острую ревматическую лихорадку

М.Р.Гаджиева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Причиной формирования сердечной недостаточности у больных с сердечными пороками, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, и у больных кардиомиопатией является снижение насосной функции левого желудочка (ЛЖ) в результате перегрузки его давлением и объемом. Нарушение функционального состояния сердца приводит к снижению перфузии органов и тканей и включает в процесс нейрогуморальные регулирующие механизмы независимо от вида перегрузки. Эти процессы вызывают глубокие изменения периферического кровообращения и приводят к дилатации камер и гипертрофии миокарда [1, 10]. У больных с недостаточностью митрального клапана, также развивается гипертрофия и дилатация ЛЖ для поддержания адекватного минутного объема [7].

В последнее время все чаще встречаются научно-исследовательские работы, доказывающие большую роль структурно-геометрических изменений миокарда

у взрослых больных, играющие важную роль в поддержании нормальной сердечной деятельности [2, 3]. Вместе с тем, в современных источниках литературы практически отсутствует информация о структурных изменениях вызываемых острой ревматической лихорадкой (ОРЛ).

Целью работы было изучение особенностей структурно-геометрической адаптации ЛЖ у детей, перенесших ОРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было обследовано 44 детей школьного возраста, перенесших ОРЛ с поражением митрального клапана. Распределение больных на группы осуществлялось с учетом степени митральной недостаточности (МН) и давности заболевания: при давности заболевания до трех лет 14 детей имели МН I степени (I гр.), у 13 детей отмечалась МН II степени (II гр.). У больных с давностью заболевания от 3-х до 6 лет МН I степени отмечалась у 13 детей (III гр.) и с МН II степени - у 14 детей (IV гр.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Больные в основном предъявляли жалобы на слабость, одышку после физической нагрузки, артралгии, боли в области сердца различной интенсивности. При объективном обследовании почти у всех больных верхушечный толчок был усилен и смещен книзу, левая граница сердца была расширена. У верхушки сердца отмечалось уменьшение звучности I тона, выслушивался дующий систолический шум, проводящийся в левую подмышечную область.

У всех обследованных детей проводилось исследование стандартных ЭКГ и ЭхоКГ в М- и В-режимах. С помощью ЭхоКГ определялись следующие параметры [8]: конечно-систолический и диастолический размеры ЛЖ, индексированные на площадь тела (ИКСП, ИКДР), индекс толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки в систоле (ИОТЗСЛЖс, ИОТМЖПс). Вычислялся по общепринятым формулам индекс толщины стенок ЛЖ в систоле и диастоле (2Н/С, 2Н/Д) [6] и по формуле Devereux-Penn-convention масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [9]. С целью анализа взаимоотношения между гипертрофией и дилатацией ЛЖ изучали КДОлж/ММЛЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные данные, представленные в таблице, показывают, что изменения морфометрических параметров ЛЖ у детей, перенесших ОРЛ с поражением митрального клапана, различны в изучаемых группах. Так, из параметров характеризующих внутренние размеры ЛЖ, отмечалось увеличение ИКСП и ИКДР. Известно, что расширение полости ЛЖ считается основным показателем недостаточности митрального клапана [4]. Несмотря на статистически достоверное увеличение ИКСП во всех группах, не наблюдалось статистической достоверности увеличения его в зависимости от степени МН. У больных с МН I степени увеличение этого параметра зависело от давности заболевания, а у больных с МН II степени фактор давности не играл важной роли. Индекс диастолического размера ЛЖ (ИКДР) был статистически значительно повышен во всех группах: в I группе - на 4,7%, во II группе - на 8,05%, в III группе - на 8,72%, в IV группе - на 12,8%. В отличие от ИКСП, повышение ИКДР не зависел ни от давности заболевания, ни от степени МН. Сравни-

тельный анализ обеих параметров показал, что ИКСП относительно больше превышал возрастные нормы. Значительное увеличение ИКСП у детей перенесших ОРЛ с МН, можно связывать с резким снижением насосной и сократительной функций миокарда [4].

В последнее время придается большое значение изменениям показателя относительной толщины задней стенки ЛЖ при различных заболеваниях сердца. По нашим данным, у детей, перенесших ОРЛ, ИОТЗСЛЖс изменялся по-разному. Индивидуальный анализ этого показателя у детей I группы выявил его повышение у 42,9% больных, а у 50% детей этой группы ИОТЗСЛЖс был в пределах нормы. Только у одного больного он был ниже нормы.

У большинства больных II группы (76,9%) отмечалось статистически недостоверное повышение ИОТЗСЛЖс на 3,64%. Увеличение толщины задней стенки ЛЖ можно оценивать как первичный признак гипертрофии.

В группах с давностью заболевания более 3 лет (III и IV группы) наблюдалось уменьшение этого показателя на 5,45%. В III группе снижение было статистически недостоверным ($p > 0,05$), а в IV группе - статистически достоверным ($p < 0,05$). Это снижение связано с процессом дилатации ЛЖ в результате развития МН. Однако у 5 детей (38,5%) с МН I степени ИОТЗСЛЖс превышал норму. У 6 больных с МН II степени (46,15%) отмечалось увеличение, а у 8 снижение ИОТЗСЛЖс.

Изменения, происходящие в левых отделах сердца, вовлекают в процесс и межжелудочковую перегородку. Учитывая, что 1/4 часть ЛЖ состоит из межжелудочковой перегородки, считается рациональным изучение маркера, отражающего состояние задней стенки ЛЖ и этой перегородки. Итоговые цифры, принадлежащие к ИОТМЖПс, изменялись по-разному. У детей, с давностью заболевания до 3 лет с МН I степени, этот параметр был на нижней границе возрастной нормы и мало отличался от показателей контрольной

Таблица 1. Структурно-геометрические эхокардиографические параметры левого желудочка у детей перенесших ОРЛ (M±m)

Группы		ИКСП	ИКДР	ИОТЗСЛЖс	ИОТМЖПс	2Н/С	2Н/Д	ИММЛЖ	КДО/ММЛЖ
Контрольная группа, n=20		1,88±0,03	2,98±0,03	0,55±0,006	0,53±0,008	0,54±0,02	0,24±0,04	79,58±0,94	0,75±0,01
I гр. n=14	P	2,0±0,03 <0,05	3,12±0,05 <0,05	0,55±0,03 н/д	0,53±0,02 н/д	0,53±0,02 н/д	0,23±0,007 н/д	79,7±1,2 н/д	0,78±0,02 н/д
II гр. n=13	P P1	2,08±0,04 <0,01 н/д	3,22±0,09 <0,05 н/д	0,57±0,02 н/д н/д	0,55±0,02 н/д н/д	0,57±0,02 н/д н/д	0,25±0,01 н/д н/д	81,2±2,01 н/д н/д	0,80±0,01 <0,05 н/д
III гр. n=13	P P1	2,10±0,03 <0,001 <0,05	3,24±0,04 <0,001 >0,05	0,52±0,02 >0,05 н/д	0,50±0,01 >0,05 н/д	0,50±0,01 н/д н/д	0,23±0,008 н/д н/д	84,5±2,36 >0,05 >0,05	0,77±0,02 н/д н/д
IV гр. n=14	P P3 P2	2,15±0,02 <0,001 н/д н/д	3,36±0,06 <0,001 >0,05 н/д	0,52±0,01 <0,05 н/д <0,05	0,50±0,01 >0,05 н/д <0,05	0,50±0,01 н/д н/д <0,05	0,23±0,009 н/д н/д н/д	82,9±1,47 >0,05 н/д н/д	0,83±0,02 <0,01 >0,05 н/д

Примечание: P-по сравнению с контрольной группой, P1- по сравнению с I группой, P2- по сравнению с II группой, P3 - по сравнению с III группой

группы.

Во II группе отмечалось увеличение этого показателя у 8 больных на 3,77%. Увеличение, статистически незначительное по сравнению с больными I группы. Очевидно, что нарастание митральной недостаточности при той же давности заболевания привело к повышению перегрузки ЛЖ объемом. Межжелудочковая перегородка включается в адаптацию сердца в виде утолщения. Изменение этого показателя у больных III группы, у которых давность заболевания составляет более 3 лет, выявило его снижение на 5,66% ($p > 0,05$). Уменьшение относительной толщины межжелудочковой перегородки считается проявлением дилатации ЛЖ в ответ на митральную недостаточность.

Нарастание митральной недостаточности на фоне продолжительной болезни привело к снижению этого показателя (ИОТМЖПс) у больных IV группы в сравнении с возрастной нормой. При этом показатели группы, как и ИОТЗСЛЖс, не отличались от данных полученных в III группе, статистическая достоверность составляет $p > 0,05$.

Параметром, имеющим всестороннюю информативность о стенках ЛЖ, считается относительная толщина стенок. Известно широкое использование в научной литературе абсолютных и индексированных на площадь тела вариантов относительной толщины стенок в диастоле (2Н/D) [1, 2]. По данным литературы, с помощью 2Н/D можно получить информацию в основном о гипертрофии и дилатации сформировавшихся вследствие диастолической дисфункции. Формирование систолической и диастолической дисфункций в результате митральных поражений, послужило основанием для исследования относительной толщины стенок в систоле и диастоле (2Н/S, 2Н/D) с целью ранней диагностики этих функциональных нарушений. Данные исследования 2Н/S у больных I группы выявили тенденцию к его снижению, мало отличается от нормативов здоровых. Во II группе, где степень МН более тяжелая, 2Н/S различался и превышал средние показатели на 5,56%, что можно считать компенсаторной реакцией ЛЖ. Данные III группы показали уменьшением 2Н/S на 7,4%, что указывает на нарастание напряженности стенок ЛЖ при увеличении продолжительности заболевания. У детей IV группы с МН II степени также отмечалось нарастание влияния напряженности стенок ЛЖ. Однако вышеуказанные изменения ни в одной группе статистически недостоверны.

У обследованных больных относительное диастолическое утолщение ЛЖ (2Н/D), характеризующее дилатацию и гипертрофию, также имело определенную динамику. Индекс 2Н/D, отражающий морфологические свойства задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, оставаясь относительно стабильным, изменялся в зависимости от степени выраженности патологического процесса. В I группе 2Н/D, не отличаясь от здоровых, имеет небольшую тенденцию к снижению, а показатели II группы статистически незначительно увеличились на 5,93%, но это повы-

шение отмечалось у большинства больных (61,5%). У части больных с МН I степени, отмечалась небольшое снижение, но у большинства больных (53,8%) этот показатель был повышен. У больных IV группы изменений этого показателя не наблюдалось. Таким образом, у детей перенесших ОРЛ с МН, были выявлены более выраженные изменения 2Н/S в сравнении с 2Н/D.

Другим маркером, отражающим структурно-геометрическую особенность ЛЖ, является индекс массы его миокарда (ИММЛЖ). Этот маркер изменялся, в основном, в сторону увеличения у больных II группы. У 7 больных (50%) ИММЛЖ был выше нормы. При увеличении продолжительности болезни ИММЛЖ статистически недостоверно нарастала, однако у 4 больных (30,8%) этот показатель был в пределах нормы. В IV группе, где степень митральной недостаточности была выше, этот показатель мало отличался от больных III группы.

Для представления взаимоотношению между объемом ЛЖ и массой миокарда у детей, перенесших ОРЛ с поражением митрального клапана, изучалось КДО/ММЛЖ. Информативность этого показателя приводилась и другими учеными [3, 6]. Как видно из таблицы, КДО/ММЛЖ имеет тенденцию к повышению. Следовательно, в любом случае, увеличение объема ЛЖ опережает повышение массы миокарда. Характерно статистически недостоверное повышение этого показателя в I и III группах (4,0 и 2,67% соответственно), и статистически достоверное повышение во II и IV группах (6,67 и 10,7% соответственно) по сравнению со здоровыми.

Таким образом, проведенные нами исследования у детей, перенесших ОРЛ с МН, выявили наличие значительных структурных изменений в ЛЖ, обусловленные в основном, гипертрофией и дилатацией, которые характеризуют геометрическое состояние ЛЖ. У этих больных структурно-геометрические особенности адаптации сердца связаны с тем, что темп развития дилатации опережает формирование гипертрофии, и создает условия к усугублению МН. Так как по мере увеличения полости ЛЖ силы растяжения смещают структуры митрального клапана, это приводит к неполному смыканию его створок и увеличению регургитации. В итоге развивается "порочный круг" в патогенезе митральной недостаточности.

ВЫВОД. У детей, перенесших острую ревматическую лихорадку с митральной недостаточностью, одним из компонентов, составляющих патогенетическую основу митральной регургитации является структурно-морфологические и геометрические изменения левого желудочка. Выявление этих изменений в ранние сроки с помощью ЭхоКГ, даст представление об особенностях кардиогемодинамики и поможет предупредить осложнения с помощью своевременного адекватного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у

больных с сердечной недостаточностью. - Кардиология, 1996, N.4, с.15-22; 2. Белов О.В., Вараксин В.А. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. - Кардиология, 2003, N.2, с.7-12; 3. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовщиков С.Б. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. - Кардиология, 2000, N.3, с.31-38; 4. Исаев И.И. Значение эхокардиографии при диспансерном наблюдении за детьми, перенесшим первичный ревмокардит без формирования порока сердца - Педиатрия, 1991, N.10, с.108-109; 5. Исаев И.И. Состояние кардиогемодинамики, ее вегетативной регуляции и липидного обмена у детей и подростков с конституционально-экзогенным ожирением. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Баку, 1994; 6. Кузнецов Г.Э. Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности. - Кардиология, 2003, N.12, с.19-22; 7. Морова Н.А. Ремоделирование левого желудочка сердца при митральных пороках. - Клиническая медицина, 2001, N.5; с.24-27; 8. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Пер. с англ. под ред. Миткова В.В. / Москва.: Видар, 1999, 512 с.; 9. Шипилова Т., Пшеничников И., Кайк Ю., и др. Особенности геометрии левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции Таллина. - Кардиология, 2004, N.2; с.57-60; 10. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. - Am Heart J, 1991, 121, v.4, N.1, p.1194-1202.

SUMMARY

Possibilities of structural-geometrical adaptation of heart in children after acute rheumatic fever M.Hajiyeva

Features of structural-geometrical adaptation of the left ventricle were studied in children after acute rheumatic fever (ARF).

Investigations conducted in children after ARF with mitral insufficiency (MI) revealed the presence of considerable structural changes in the left ventricle conditioned mainly by hypertrophy and dilatation which characterize geometrical state of the left ventricle. Their structural-geometrical features of heart adaptation are connected with the fact that the rate of dilatation development passes ahead of hypertrophy forming and creates the conditions to aggravation of MI. Thus, in children diseased with ARF with mitral insufficiency one of the components composing pathogenetic ground of mitral regurgitation is structural-morphological and geometrical changes of the left ventricle. Revelation of the changes by means of EchoCG during early periods gives an idea of peculiarities of cardiohemodynamics and helps to prevent complications by means of in time adequate therapy.

Поступила 15.09.2009

Разработка твердой лекарственной формы и изучение гепатопротекторной активности препарата, полученного из расторопши пятнистой, произрастающей в Азербайджане

Э.А.Гараев, Е.В.Гладух, Л.Н.Малоштан, И.С.Мовсумов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку;
Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Среди лекарственных средств применяемых при различных болезнях печени важное место занимают препараты растительного происхождения. Одним из таких растений является расторопша пятнистая (*Silybum marianum* L. Gaerth.), сем. Астровые (Asteraceae), семена и корни которого издавна применяются в народной медицине при заболеваниях печени: при циррозе, желтухе, поражениях ее алкоголем, лекарственными препаратами, различными токсинами и радиацией; при заболеваниях желчного пузыря, селезенки, хронических запорах, геморрое, суставном ревматизме, хроническом бронхите и др. [6, 7].

Расторопша пятнистая, произрастающая в Азербайджанской Республике [14] до настоящего времени не была изучена. Одно- или двулетнее травянистое растение, 90-150 см высотой. Стебель прямостоячий,

простой или ветвистый, бороздчатый, голый или слабо паутинистоопушенный. Корзинки одиночные на концах стебля и ветвей, крупные 3,5-5 см ширины. Цветки пурпурные. Лекарственным сырьем являются зрелые плоды растения. Исходя из этого нами был разработан способ переработки семян расторопши, в результате которого одновременно получается масло и флаволигнаны [10]. Масло полученное из семян по лечебным свойствам не уступает облепиховой масле [2]. Кроме того впервые нами установлено, что волоски (хохолки) семян расторопши произрастающий в Азербайджане, также содержат в значительном количестве флаволигнаны и могут служить дополнительным сырьем для получения лекарственного препарата [9]. Нами было установлено, что помимо флаволигнанов, семена богаты аминокислотами, микро- и макроэле-

ментами [1].

Среди наиболее популярных гепатопротекторных лекарственных препаратов, полученных из плодов расторопши являются "Карсил" (фирма Sopharma), "Гепабене" (фирма Ratiopharm), "Легалон 140", "Легалон 70" (фирма Madaus), "Силибор" (ФК Здоровье) и др.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сырье для исследования нами было заготовлено в июне 2006 года в окрестностях г. Баку Азербайджанской Республики в период полного созревания плодов растения. Субстанция для исследований получены по разработанной нами методике, включающие обезжиривание семян, экстракция этанолом и осаждения флаволигнанов раствором уксусной кислоты. Полученный таким образом очищенный экстракт - аморфный порошок кремно-желтого цвета, растворим в спиртах, ацетоне, не растворим в воде, хлороформе. Состоит в основном из трех веществ флавоноидной природы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При разработке и выборе оптимального состава таблеток, что обеспечивает необходимые технологические параметры процесса таблетирования для получения таблеток "Силигепар" близкими биофармацевтическими показателями к зарегистрированному раньше составу таблеток "Силибор" по 0,035 г, использовали следующие вспомогательные вещества: сахар молочный, крахмал картофельный, тальк, натрия крахмала гликолят, натрия кроскармеллоза, кальция стеарат.

Субстанцию вносили в таблеточную массу в пересчете на 100 % содержания суммы флаволигнанов по стандарту силибинин. Для улучшения технологических свойств растительной субстанции и разных вспомогательных веществ подвергали влажной грануляции.

При изучении влияния связывающих веществ на физико-химические свойства гранулята и показатели качества таблеток в лабораторных условиях нами использовались как увлажнители агенты: 5 % раствор метилцеллюлозы, 10 % крахмальный клейстер, воду очищенную, 10 % водный раствор ПВП, 5 % раствор плаздона S 630 и полиплаздона XL 10. Количество увлажнителя в каждом случае определяли экспериментально до получения массы, что свободно гранулируется. Грануляцию проводили путем протирки увлажненной (предварительно перемешанной в течение 10 минут до равномерного распределению компонентов) массы сквозь сито плетеное с диаметром сетки 1 мм

Результаты исследований влияния увлажнителей на основные фармако-технологические свойства гранулятов показали, что использование воды очищенной исключает получение качественного гранулята, остается малая сыпучесть гранулята, высокая истираемость ядер, недостаточная стойкость к раздавливанию. При использовании водных растворов поливинилпирролидона и метилцеллюлозы для увлажнения массы наблюдается залипание массы к пресс инструменту. Кроме того, при увлажнении 10 % раствором ПВП ядра таблеток не выдерживают требования фармакопеи относительно распадаемости. Время распада превышает 30 мин. При увлажнении 5 % раствором метилцеллюлозы происходит уплотнение каркаса таб-

леток в процессе хранения, время распадаемости имеет тенденцию к увеличению. Наилучшие результаты дает увлажнение 5 % раствором плаздона S-630, полиплаздона XL-10, крахмального клейстера 10 % .

Таким образом, на основании проведенных физико-химических исследований был предложен оптимальный следующий состав препарата "Силигепар", таблетки п/о (мг).

Состав на одну таблетку

"Силигепар" в перечислении на 100 %	
содержание флаволигнанов (силимарина)	35 мг
Вспомогательных веществ:	
Крахмала картофельного	30 мг
Натрия крахмала гликолята	3 мг
Кальция стеарата	2,9 мг
Лактозы моногидрату	До получения
	таблетки массой 290 мг

Масса ядра

Гипромелози	290 мг
(Гидроксипропилметилцеллюлозы)	8,0 мг
Титана диоксида	1,9 мг
Красителя желтого "Солнечный закат" (Е 110)	0,1 мг
Масса таблетки, покрытой оболочкой	300 мг

Изучение гепатопротекторной активности таблеток "Силигепар" проводили в соответствии с методическими рекомендациями по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств [3]. Исследования проводили в условиях острого токсического поражения печени вызванного одноразовым введением тетрахлорметана. Препарат сравнения "Силибор" и таблетки "Силигепар" вводили в дозе 25мг/кг.

В гомогенате печени подопытных животных определяли содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) перекисного окисления [4], содержание низкомолекулярного компонента АОС - восстановленного глутатиона (ВГ) [15] и активность каталазы [8]. В сыворотке крови определяли активность ферментов-маркеров цитолиза (АлАТ) [4] и холестаза (ЩФ) [5].

Как свидетельствуют полученные данные, введение таблеток "Силигепар" и "Силибор"а приводило к снижению уровня ТБК-АП в ткани печени животных опытных групп на 19,8 и 24,5% соответственно, что свидетельствует о торможении перекисных деструктивных процессов. Надо отметить, что уровень ТБК-АП оставался повышенным по сравнению с животными интактной группы. Одновременно увеличивалось содержание ВГ в ткани печени, вероятно, за счет предупреждения его окисления. Нами также было установлено, что активность каталазы при введении таблеток "Силигепар" и "Силибор"а существенно не уменьшалась. Возможно, это связано с тем, что в нашем эксперименте не отмечалось полного устранения прооксидантного эффекта тетрахлорметана, повышенный тонус ферментного звена АОС является компенсаторным механизмом, развивающимся в условиях повышенной генерации активных форм кислорода.

Гепатопротекторный эффект таблеток "Силигепар" и "Силибор"а проявился также уменьшением вы-

раженности цитолитического и холестатического синдрома, о чем свидетельствует снижение гиперферментемии АлАТ и ЩФ. Активность АлАТ в сыворотке крови подопытных животных снижалась под действием таблеток "Силигепар" и "Силибор"а на 26,47 % и 31,62 % соответственно, ЩФ - на 27,23 % и 29,11 %. Разница в значении указных показателей у животных, леченых таблетками "Силигепар" и "Силибор"ом, не является статистически значимой.

Развитие гепатита связано с нарушением не только белковосинтетической, цитолитической и антиоксидантной системами, воспалительный процесс в печени сопровождается разрушением клеточных мембран гепатоцитов.

Поэтому следующим этапом наших исследований было изучить мембраностабилизирующее действие экстракта и таблеток из семян расторопши.

Мембраностабилизирующее действие изучали используя метод определения спонтанного гемолиза по Jaget FC. Данный метод позволяет оценить влияние препарата на антиокислительные системы организма. Метод основан на определении при 540 нм экстенции внеэритроцитарного гемоглобина, поступающего в среду вследствие спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного пероксидным окислением липидов в присутствии кислорода.

В эксперименте участвовали 5 групп. Опытные группы животных получали исследуемые вещества в лечебно-профилактическом режиме, экстракт и таблетки из семян расторопши в дозах 20 и 25 мг/кг. Референс-препараты - силибор и ?-токоферол вводили в том же режиме в дозах 25 мг/кг и 1 мг/кг. Животным контрольной группы давали эквивалентное их массе количество воды.

На 4-е сутки эксперимента в сыворотке крови определяли уровень гемолиза по методу Ягера [12]. Степень гемолиза (x%) эритроцитов в опытных и контрольных группах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{\Sigma_1 + \Sigma_2}{2 \Sigma_3}$$

Σ_1 , Σ_2 - экстинция первой и второй проб с рабочим раствором; Σ_3 - экстинция с дистиллированной H₂O.

В результате эксперимента было установлено, что густой экстракт и таблетки из семян расторопши достоверно уменьшали степень гемолиза эритроцитов по сравнению с контрольными животными. При этом они не уступали по активности референс-препаратам. Таким образом, можно сделать вывод, что таблетки обладают выраженной мембраностабилизирующей активностью. Для оценки степени безвредности исследуемого вещества использовали экспресс-метод Т.В.Пастушенко [11].

Острую токсичность определяли внутрижелудочно на двух видах животных: беспородных белых мышах и крысах в течение 14 дней. Исследуемый экстракт мышам вводили в дозах 500-3000 мг/кг.

Ни одна из исследуемых доз не вызвала гибели

животных. Все животные были активны, хорошо поедали корм, шерстный покров был гладкий, судорог разной этиологии не наблюдалось в течение всего эксперимента (14 дней). В результате эксперимента было зафиксировано отсутствие токсического эффекта у крыс при однократном внутрижелудочном введении. Таким образом, таблетки из семян расторопши относятся к 4 классу токсичности согласно классификации Сидорова [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Учитывая фармакологические свойства растительной субстанции "Силигепар", разработана твердая лекарственная форма в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой для приема вовнутрь.

- Изучены фармако-технологические свойства субстанций из плодов расторопши пятнистой и фирмы IVAX (Чехия), что позволило выбрать вспомогательные вещества для разработки нового состава таблеток "Силигепар".

- Исследовали влияние увлажнителей и разрыхлителей на фармако-технологические свойства таблеточных масс и обоснован выбор технологии производства таблеток "Силигепар" с заменой сахарной оболочки на оболочку из пленкообразователя.

- Введение в качестве разрыхлителя на стадии опудривания натрия крахмала гликолята или натрия кроскармелозы в количестве до 1 % дополнительно к крахмалу картофельного позволило получить распадаемость меньшего ядра таблеток "Силибор 0.04 г предварительно зарегистрированного состава и большего ядра таблеток "Силигепар" предлагаемого состава.

- Пленочная оболочка позволила значительно повысить стабильность действующих веществ в процессе хранения таблеток. Полученные таблетки выдерживают требования фармакопеи по фармако-технологическими показателями.

- Изучены показатели качества таблеток "Силигепар". Новая технология производства позволила повысить качество препарата, что отвечает современным требованиям фармацевтического производства таблеточных лекарственных форм покрытых пленочной оболочкой, согласно фармакопеи и международным требованиям по стандартизации содержания действующего вещества в пересчете на силибинин стандарт.

- В условиях острого токсического поражения печени исследуемый препарат "Силигепар" оказывает гепатозащитный эффект, который проявляется угнетением перекисных деструктивных процессов, улучшением состояния собственной антиоксидантной системы, ограничением развития цитолитического синдрома и улучшением функционального состояния органа. По выраженности гепатопротекторного действия исследуемый препарат не уступает препарату сравнения "Силибор".

ЛИТЕРАТУРА

1. Гараев Э.А. Определение аминокислотного, микро- и макроэлементного состава семян расторопши. - *Saglamliq*, 2009, N.1, с. 170-173; 2. Гараев Э.А., Мовсумов И.С., Газизов Ф.Ю. Нейтральные липиды семян расторопши пятнистой. В кн.: сборник тезисов, Ташкент-Узбекистан, 2009, с.112; 3. Дрогозов С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств. - Издание официальное, Киев: ФК МЗ Украины, 1994; 4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: В 2 т. - Мн.: Беларусь, 2002, т.1, 495 с.; 5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: В 2 т. - Мн.: Беларусь, 2002, т.2, 463 с.; 6. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Целебные растения народной медицины. - Санкт-Петербург: Изд. Дом "Нева", 2004, 271 с.; 7. www.lektrasprom.ru; 8. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело, 1988, N.1, с.16-19; 9. Мовсумов И.С., Гараев Э.А. Способ получения флавоноидов. - Патент Азербайджанской Республики, I 2008 0116, 2008; 10. Мовсумов И.С., Гараев Э.А. Способ переработки плодов расторопши. - Официальный Бюллетень, N.3, 27.09.2008, с.47; 11. Пастушенко Т.В., Марушный Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ. - Гигиена и санитария, 1985, N.6, с.46-48;

12. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біохімії для ВУЗів / Л.М.Вороніна, В.Ф.Десенко, В.М.Кравченко, Т.С.Сахарова / Під ред.. В.Ф.Десенко. - Х.: Основа, 1996, 432 с.; 13. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000, с.308-315; 14. Флора Азербайджана, Баку, 1961, т.VIII, с. 419; 15. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. - *J. Lab. Clin. Med.*, 1963, v.61, N.5, p.882.

SUMMARY

Development of the firm medicinal form and studying hepatoprotector activity of the preparation, received from *Silybum marianum*, growing in Azerbaijan
E.Garayev, E.Gladuch, L.Maloshtan, I.Movsumov

It is studied hepatoprotector activity of a medicine Silihepar, which is developed on the basis of flavolignans Silybum marianum L. Gaerth., growing in Azerbaijan. On the basis of the lead physical and chemical researches the optimum structure of tablets Silihepar.

Поступила 17.09.2009

Лечение заболеваний пародонта у лиц с ассоциированной патологией и отягощенным генезом

А.Ч.Пашаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Согласно многочисленным литературным источникам заболевания пародонта могут возникать как у практически здоровых, так у лиц, имеющих различные патологии органов и систем организма.[1, 2, 3] Кроме этого, существует целый ряд социально-эпидемиологических предпосылок, способствующих развитию этих заболеваний [4, 5, 6]. Если по клинической картине заболеваний пародонта имеется достаточно ясное представление, то вопросы эффективного лечения их при наличии ассоциированной патологии организма освещены недостаточно и требуют своего решения. В связи с этим мы ниже излагаем некоторые материалы по результатам лечения заболеваний пародонта с ассоциированной патологией и отягощенным генезом.

Целью исследования являлась разработка методики лечения заболеваний пародонта у молодежи при агрессивной форме заболеваний пародонта, у беженцев, проживающих в палаточных условиях, у лиц с инсулинозависимым сахарным диабетом, брукселлезом, а также установить эффективность применения экстрактов Азербайджанского чая и шафрана в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у лиц на фоне эндемического зоба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Настоящая работа выполнялась совместно с сотрудниками кафедры - доц.

С.А.Мамедовой, Д.А.Мамедли, С.Г.Мамедовой, К.В.Шахбазовым, Г.Х.Алиевым и Ф.Ю.Мамедовым. Лечение различных форм пародонтита проведено у 54 лиц молодого возраста (17-23 года). Из них I группу (условно контрольную) составляли 20 человек с типичной формой пародонтита (ТФП), II группу (контрольную) - 12 человек с агрессивной формой пародонтита (АФП), III группу (основную) - 22 больных также с агрессивной формой пародонтита. Всем больным проводили устранение местных раздражающих факторов пародонта, профессиональную гигиену полости рта, функциональное избирательное пришлифовывание бугров, по показаниям - кюретаж пародонтальных карманов. В контрольных группах в дополнение к местной противовоспалительной терапии проводили аппликации на десневой край дипленовых пленок, содержащих метронидазол, с одновременным обучением пациентов для самостоятельного применения их в домашних условиях. Больным II группы (АФП-контроль) дополнительно назначали внутрь метронидазол по 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней. В основной группе больным АФП был использован макролидный антибиотик "Рулид" по 150 мг 2 раза в день в сочетании с иммунокорректором микробного происхождения "Ликопид" по 1 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Предпосылкой использования именно этого иммунокорректора явились работы, свидетельствующие о стимулирующем влиянии "Ликопида" на противомикробную защиту макроорганизма.

Для оценки влияния проводимого лечения на состояние микробиоценоза пародонтального кармана проводили количественное исследование микрофлоры с использованием

техники анаэробного культивирования. Миграцию лейкоцитов в слюне определяли по методу Ясиновского М.А. в модификации Лахтина Ю.В. Кроме определения общего количества лейкоцитов, мы изучали функционально-метаболический потенциал нейтрофилов слюны в цитохимическом варианте теста с нитросиний-тетразолий (НСТ-тест), а также фагоцитарную активность. Тип SIgA в слюне исследовали на иммуноферментном анализаторе, активность лизоцима по методу Дорофейчук В.Г.

У беженцев, проживающих в палаточных условиях, при заболеваниях пародонта использована пародонтальная паста следующего состава: тетрациклин, мелоксикам, окись цинка и фурацилиновая мазь. Контрольную группу составляли лица, у которых применялся гель "Метрогил-Дента". По показаниям проводили лечение соматической патологии с участием врачей других специальностей.

В группе больных с инсулинозависимым сахарным диабетом при воспалительных заболеваниях пародонта использован хорошо известный препарат "Имудон". Он также использован при лечении воспалительных заболеваний пародонта на фоне бруцеллеза. У части больных, проживающих в зоне эндемического зоба, использованы при лечении ВЗП экстракты азербайджанского чая и шафрана.

У больных до и после лечения для оценки эффективности лечения использовали пародонтальные и гигиенические индексы: РМА, PI (Russel), ИГ по Федорову-Володкиной, по Silness-Loe, кровоточивость - по Muhleman.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты лечения больных с АФП у молодежи показали, что значительное улучшение клинических показателей выявлялось в основной группе. Редукция индекса Мюлемана в основной группе $77,6 \pm 1,8\%$ приближался к значению таковой в группе с ТФП - $78,3 \pm 2,1\%$ (условно-контрольная). Индекс (PI) в последней группе, где проводилось лечение без использования системных антимикробных препаратов, снизился в 10 раз. В основной группе (БПП) этот показатель также снизился почти в 10 раз. Но для достижения такого эффекта в этой группе понадобилось системное использование "Рулида" совместно с иммунокорректором "Ликопид".

Результаты, полученные в контрольной группе, свидетельствовали об уменьшении явления воспаления в мягких тканях, незначительном, но статистически достоверном снижении показателей состояния пародонта по сравнению с исходными данными. Однако повторный осмотр спустя 3 месяца после лечения показал рецидив заболевания именно в контрольной группе, несмотря на комплексное лечение с использованием хирургических методов и системного приема метронидазола.

Высокий терапевтический эффект в основной группе объяснялся не только элиминацией из пародонтального кармана агрессивной флоры, но и восстановлением стабилизирующих, сапрофитных видов, которые колонизируют экологическую нишу зубодесневого желобка и проявляют антагонистические свойства относительно пародонтопатогенов.

Включение в комплексную терапию макролидно-антибиотика в комбинации с иммунокорректором позволило значительно повысить показатели исходного угнетения факторов местной резистентности в основной группе. Усиление фагоцитарной активности

клеток слюны происходило за счет увеличения процента активных нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе и усиления интенсивности фагоцитоза. Лечение активировало не только поглотительную способность нейтрофилов, но и в значительной степени повысило базальные и адаптивные резервы таковых в слюне, которое выражалось в увеличении НСТ-позитивных клеток.

Изучение состояния гигиены полости рта у беженцев показало, что при различных заболеваниях пародонта оно имеет свои особенности. Во-первых, во всех группах обследования показатели ИГ составляли значительно большие величины, чем в норме. Во-вторых, по мере увеличения степени тяжести заболеваний пародонта, показатель ИГ становится больше. Для подтверждения отмеченного приводим следующие данные: при гингивите ИГ составлял $3,5 \pm 0,12$ и $3,4 \pm 0,13$, при пародонтите легкой степени - $3,9 \pm 0,11$ и $4,0 \pm 0,09$, при пародонтите средней тяжести - $4,5 \pm 0,07$ и $4,6 \pm 0,08$ балла.

После проведенного лечения во всех группах наблюдения беженцев ИГ изменился в значительной степени. В некоторых группах наблюдения с заболеваниями пародонта он стал нормальным, а в других приблизился к норме. Так, у лиц с гингивитом в обеих группах наблюдения ИГ стал 1,0 против первоначального (до лечения) 3,4 и 3,5 балла. При пародонтите легкой степени ИГ в обеих группах наблюдения после лечения стал $1,1 \pm 0,03$ и $1,2 \pm 0,04$ против $3,9 \pm 0,11$ и $4,0 \pm 0,09$ балла до лечения. У лиц с пародонтитом средней тяжести ИГ снизился от $4,5 \pm 0,07$ и $4,6 \pm 0,08$ до $1,2 \pm 0,04$ и $1,4 \pm 0,05$ балла. По истечении одного года наблюдения значение ИГ в большинстве групп наблюдения сохранилось близко к удовлетворительному состоянию.

Результаты наших наблюдений по динамике индекса РМА до и после лечения заболеваний пародонта у беженцев показали, что его уровень при различных заболеваниях пародонта не одинаков. Данный пародонтальный индекс имеет прямую корреляцию со степенью тяжести заболеваний пародонта, т.е. чем тяжелее воспалительное поражение пародонта, тем выше его величина. Так, например, при гингивите в обеих группах наблюдения РМА составлял $36,4 \pm 0,37\%$ и $37,5 \pm 0,34\%$, при пародонтите легкой степени повышался до $47,9 \pm 0,40\%$ и $48,9 \pm 0,36\%$, а при средней тяжести возрастал до $60,8 \pm 0,73\%$ и $61,9 \pm 0,83\%$.

После проведения лечения беженцев в основной и контрольной группе больных, у которых применялась предложенная нами паста, РМА, при гингивите с $36,4 \pm 0,34\%$ снизился до $3,51 \pm 0,17\%$; при пародонтите легкой степени с $47,9 \pm 0,40$ снизился до $4,81 \pm 0,22\%$; при пародонтите средней тяжести с $60,8 \pm 0,73$ снизился до $7,01 \pm 0,26\%$. В контрольной группе, где применялся гель "Метрогил-Дента" также наблюдалась положительная динамика по показателям РМА.

Все это свидетельствует о том, что наряду с общеизвестным противовоспалительным гелем "Метрогил-Дента", можно рекомендовать для практического

применения предложенную нами пародонтальную пасту.

Использование в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у лиц с инсулинозависимым сахарным диабетом "Имудона" дало положительные клинические изменения, способствовало нормализации иммунной функции и регионарного кровообращения в пародонте. Так, уже через 10-15 дней после завершения лечебно-профилактических мероприятий сроки образования гематомы на слизистой оболочке десны повысились с $39,7 \pm 1,7$ до $52,2 \pm 2,8$ секунд ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными, то есть вошли в нормативные границы и были стабильными и через 30-40 дней - $54,7 \pm 2,9$ секунд ($p > 0,05$).

Аналогичная динамика наблюдалась в показателях содержания SIgA в слюне: в течение 10-15 дней они возросли с $40,1 \pm 2,4$ до $54,3 \pm 2,7$ г/л ($p < 0,001$) и сохранились стабильными в течение 30-40 дней - $53,6 \pm 2,4$ г/л ($p > 0,05$). Активность лизоцима в слюне у этих больных с $55,7 \pm 2,3\%$ возросла до $69,1 \pm 2,4\%$ ($p < 0,01$) и стала соответствовать норме через 10-15 дней. На протяжении 30-40 дней эти показатели оставались стабильными - $68,0 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты применения в комплексном лечении иммунокорректора "Имудона" показали повышение параметров местного иммунитета и гемостаза пародонта у всех групп пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, как в отдельности, так и в сочетании с клиническими и латентными формами инсулинозависимого сахарного диабета.

Кроме вышеуказанного, проведено лечение воспалительных заболеваний пародонта у лиц на фоне патологии щитовидной железы, в частности, эндемического зоба. Население районов эндемического зоба получали общее лечение в виде йодированной соли. При заболеваниях пародонта в комплексном лечении наряду с использованием общепринятой на кафедре пародонтологической пасты у этих больных проводилась аппликация десны экстрактом Азербайджанского чая и шафрана в течение 10 дней по 3 минуты.

Результаты исследования показали, что у лиц на фоне эндемического зоба улучшение состояния пародонта в течение лечения при осмотре было выражено значительно и происходило интенсивнее, чем в контрольной группе больных, где не применялись указанные экстракты. У больных с пародонтитом уменьшение таких симптомов, как отечность, гиперемия, кровоточивость, запах изо рта, зуд, происходило на 4-5 день от начала лечения. К 10-11-му дню при пародонтите легкой степени пародонтальные карманы клинически отсутствовали или же уменьшались, цвет десны с ярко-красного изменялся на розовый, отсутствовала отечность, кровоточивость, запаха изо рта, происходило уплотнение десны и прилегание ее к зубу. Индексная оценка результатов лечения показала, что во всех

наблюдаемых группах такие показатели как ИГ, РМА, PI, CPITN после лечения достоверно понижались по сравнению с таковыми до лечения.

Положительное влияние экстрактов чая и шафрана, по нашему мнению, обусловлено тем, что они содержат различные витамины, аминокислоты, алкалоиды, кальций, фосфорную кислоту и др. полезные химические вещества. Чай повышает аппетит, укрепляет сопротивляемость организма, обладает антибактериальным и противовоспалительным действием. Все это влияет на состояние пародонта и способствует ликвидации воспалительных процессов.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что лечение воспалительных заболеваний пародонта у лиц с ассоциированной патологией и отягощенным генезом должно быть комплексным с учетом характера местной патологии и общих изменений организма в целом. Только такой комплексный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям может быть залогом успешного лечения воспалительных заболеваний пародонта, способствующий длительной ремиссии и стабилизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гараев З.И. Панахов Н.А. Состояние пародонта у подростков с зубочелюстными аномалиями. - Азерб. Мед. Журнал, 1997, N.1, с.140-144; 2. Грудянов А. И. Пародонтология: Избранные лекции. - М.: Стоматология, 1997, 123 с.; 3. Грудянов А.И., Фролова О.А. Основные направления научных исследований и новых методов в области пародонтологии в стране и зарубежье. - Маэстро Стоматологии, 2008, N.4, с.56-59; 4. Заболевания пародонта. Под редакцией проф. Ореховой Л.Ю. - С-Пб.: Поли Медиа Пресс, 2005, 432 с.; 5. Boehm T.K., Scannapieco F.A. The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. - J. Am. Dent. Assoc., 2007, v.138, p.265-335; 6. Wang O.T., Wu Z.F., Shu R. Epidemiology and preventive direction of periodontology in China. - J Clin. Periodontol., 2007, v.34 (11), p.946-951.

SUMMARY

Treatment of periodontal diseases for patients with an associate pathology and burdened genesis

A.Pashayev

The positive results are obtained at application "Rulid", "Likopid" in complex treatment of the aggressive form periodontitis for young patients. At application the periodontal paste in the structure of tetracycline, meloxicam, zinc oxide and unguentum furacilini was effective at treatment of periodontal diseases for the refugees living in tent conditions. Positive takes also are obtained at application "Imudon" in treatment of periodontal diseases for patients having insulin dependent sugar diabet and brucelez. Usage of the extract of the Azerbaijan tea and saffron at treatment of inflammatory periodontal diseases on the background of the endemic goiter was effective, which is recommended for application in a practical dentistry.

Поступила 18.09.2009

Редкие формы заболеваний, вызванные микроорганизмами рода *Yersinia*

Р.А.Ахмедов, Н.Г.Гусейнова, А.А.Фараджев,
А.Н.Талыбзаде, Н.М.Устун

Республиканская противочумная станция, Азербайджанский
медицинский университет, Городская клиническая больница №1, г.Баку

Клинические проявления иерсиниозов отличаются большим разнообразием, последовательным или одновременным поражением различных органов и систем, что создает определенные трудности. Иерсиниоз может протекать как острая кишечная инфекция, либо как генерализованная инфекция. Клиническая форма, тяжесть течения в определенной степени зависят от возраста, пола и состояния иммунной системы [4, 6, 7, 8].

Имеется информация о необычных проявлениях иерсиниоза, к которым отнесли пневмонию [5, 11, 17]. На фоне диарейного синдрома описан гнойный плеврит, вызванный *Y. enterocolitica*. Из гноя полученного при пункции дважды выделяли *Y. enterocolitica*. Лечение антибиотиками привело к полному выздоровлению (сульфаметоксазол-триметоприм, гентамицин). Другие наблюдения касались острых респираторных заболеваний, гриппа, ангины, миокардита, гломерулонефрита, гранулемы печени, серозного менингита и диагноз был основан на результатах серологического обследования. В остром периоде у 5-15% больных выявляют менингеальный синдром. Менингит развивается редко. О регистрации 0,75% случаев серозного менингита на 2000 больных псевдотуберкулезом сообщают Сомов О.Г. с соавторами. Течение иерсиниозного менингита обычно протекает доброкачественно, при этом выявляются, обычно (но не всегда), общие для всех форм иерсиниозов симптомы: экзантема, полиаденопатия, артралгии, увеличение печени, иногда боли в животе и жидкий стул [1, 7, 17]. При иерсиниозе кожные проявления в виде узловой эритемы регистрируются в 10-30% случаев. Частота их зависит от пола, возраста, а также места жительства больных. От 10 до 20% случаев они этиологически связаны с *Y. enterocolitica*. В некоторых случаях кожные проявления, в основе которых лежит некротический заскулит, обусловлены непосредственно *Y. enterocolitica*. В этих случаях возбудитель обнаруживали в элементах высыпаний. Авторы рассматривали узловатую эритему, как основную часть токсико-аллергического комплекса, характерного для иерсиниозов. Длительность болезни, сопровождающаяся высыпаниями по типу узловой эритемы, составляет 3-5 недель [8, 22].

Ряд авторов придерживаются мнения о частом поражении кожи при этом заболевании, однако они являются вторичными и сочетаются с другими признаками иерсиниоза [4, 13]. В описываемом случае заболевание возникло от контакта с инфицированным мя-

сом (*Y. enterocolitica* выделена из туш вынужденно забитых свиней). Внедрению инфекции способствовало наличие у больных нарушения целостности кожных покровов (царапины, порезы). В месте внедрения развились гиперемия, отек, сопровождающийся зудом и жжением. Развилась лихорадка и региональный лимфаденит. Из органов и фекалий забитых свиней изолировали *Y. enterocolitica* и выявляли специфические антитела в титрах 1/1600-1/3200. Описан случай абсцесса на лице у больного 61 года, сопровождавшегося шейным аденитом и из гноя которого была выделена *Y. enterocolitica* сероварианта "O"18 [21]. У больного сахарным диабетом 38 лет была обнаружена припухлость в области шеи справа размером 10x15 см, имелись жалобы на затрудненность дыхания, озноб, потливость по ночам, прогрессирующую охриплость голоса. При поступлении в стационар установили смещение трахеи влево в результате плоточного абсцесса. При посеве содержимого абсцесса, после хирургического вскрытия, выделили культуру *Y. enterocolitica* серовара "O"8. В момент госпитализации и через месяц после выписки были обнаружены антитела в титрах 1:2048 и 1:256 соответственно [14].

У больного с множественными метастазами рака в печень при пункции очага получен материал, загрязненный иерсиниями. До заболевания больной длительно применял препараты железа по поводу основного заболевания. После соответствующей терапии больной выздоровел. Рассмотрены вопросы о частой локализации иерсиний в печени, как органе богатым железом, и возможности развития иерсиниоза. Прогноз при поздней постановке диагноза, как правило, неблагоприятный [20].

У девочки 8 лет с талассемией "В" наблюдали остеомиелит [19]. У больной отмечали гастроэнтерит, и боли в малоберцовой кости, по поводу чего она была госпитализирована. Из гноя и испражнений была выделена *Y. enterocolitica* серовара "O"3, биотип 4, фаготип VIII. Титр антител достигал 1:320 и 1:640.

Впервые описан случай гематогенного остеоита [15]. У больного 52 лет, обусловленный *Y. enterocolitica* (в анамнезе заболевание и лечение от туберкулеза в возрасте 22 лет и тиреоидэктомия по поводу опухоли). При физикальном обследовании выявлена гепатосплено-мегалия, связанная с наличием у больного болезни Гоше (наследственный глюкоцереброзидоз). Больного госпитализировали в состоянии лихорадки с жалобами на боли в одной ноге. Радиологические исследо-

вания позволили обнаружить массивный остеолиз большеберцовой кости. Гемокультуры отрицательны, в посевах биопунктата из участка пораженной области обнаружен рост иерсиний (биотип 4, серовар "О"3). Через 3 месяца после лечения цефалоспорином и амикацином в сочетании с хирургической чисткой, произошло полное заживление костной ткани. Болезнь Гоше может быть фактором, предрасполагающим к заболеванию иерсиниозом.

Данные о нарушении функции сердечно-сосудистой системы (ССС) при иерсиниозе крайне противоречивы [9]. Объективные изменения со стороны ССС наиболее часто выражались относительной брадикардией - чаще при тяжелой форме болезни и гораздо реже - относительной тахикардией - преимущественно в период ремиссии. Ослабленный первый тон, наличие систолического шума на верхушке в остром периоде при тяжелом течении болезни, очевидно, связан с инфекционно-токсическим влиянием. И последний объективный симптом - умеренное понижение артериального давления в остром периоде и при тяжелом клиническом течении. Эти субъективные и объективные данные исследования держались 3-15 дней и с исчезновением явлений интоксикации быстро проходили, их можно считать функциональными. Изменения со стороны ССС надо считать не осложнениями, а одним из проявлений общих неспецифических реакций организма на интоксикацию при иерсиниозе.

В тоже время, ряд исследователей [1], изучая функциональное состояние сердца при иерсиниозе, пришли к выводу: нарушение функции автоматизма сердца у больных иерсиниозом наиболее часты и постоянны. Они проявляются синусовой брадикардией (66,4%) и синусовой аритмией (34,4%). Нарушения со стороны сердца возникают у больных в первые дни заболевания и удерживаются до 8-10 дня и навсегда исчезают к концу 3 недели от начала болезни. Возникновение изменений связывают с расстройством сердечного метаболизма, нарушением вегетативной иннервации под влиянием инфекционно-токсического воздействия.

Другие авторы напротив, считают, что эндокардит при иерсиниозной септицемии представляет большую редкость [23]. Авторы наблюдали иерсиниоз (с выделением *Y. enterocolitica* "О"8 серовара и реакции агглютинации в титре 1:320) у 72 - летнего алкоголика с митральным пороком сердца. Лечение в течение 2 месяцев специфическими препаратами было эффективным.

Острый эндокардит, вызванный *Y. enterocolitica* наблюдали у больной 74 лет [9]. При осмотре температура 38 С°, выявлен систолический шум по левому краю грудины и на верхушке. На основании клинко-лабораторных данных поставили диагноз острый инфекционный эндокардит. На фоне антибиотикотерапии у больной состояние улучшилось - исчез озноб, начала снижаться температура и к 10 дню она нормализовалась. Кровь через 2 дня от начала антибиотикотерапии оказалась стерильной.

Таким образом, *Y. enterocolitica* может вызывать эндокардит при явно нормальных аортальном и митральном клапанах у пожилых людей с отсутствием иммунодефицитного состояния. Диагностика такого эндокардита представляет большую трудность. Наиболее эффективный антибиотик при лечении инфекционного эндокардита вызванного *Y. enterocolitica* - цефокситин и гентамицин.

На большом клиническом материале доказано поражение поджелудочной железы у большинства больных иерсиниозами [6, 17]. Известно, что поражение поджелудочной железы нередко протекает с маловыраженными клиническими проявлениями, а ее функциональные исследования весьма затруднены в связи с глубоким расположением органа. Кроме того, при иерсиниозах сложность клинической диагностики заключается в общности симптоматики поражения железы, печени, тонкого кишечника.

Роль *Yersinia* при почечной патологии изучали многие ученые. Известно, что гломерулонефрит, обусловленный *Y. enterocolitica*, отличает частый переход этой патологии в хроническую форму. Для подтверждения этих данных исследовали больных в возрасте от 12 до 55 лет с явными нефротическими симптомами (оедома, гипоальбуминемия, протеинурия) выявлены в серологическом тесте агглютинации антител против иерсиний серовариантов "О"3, "О"9 и "О"8 в диагностических титрах от 1/200 до 1/320. При дальнейшем наблюдении этих у 87% больных при биопсии обнаружены те или иные хронические изменения почечных тканей. У 43,5% больных в анамнезе имели явную иерсиниозную инфекцию, и их заболевание можно рассматривать как осложнение иерсиниоза. Отмечают отсутствие у больных, живущих в тропиках, основных иерсиниозных симптомов: температуры, диареи и абдоминальных болей. Не отмечены также иелиты, артриты и эритема нодозум. Клинические данные скудные [12].

Таким образом, у некоторых больных при иерсиниозе могут быть поражения почек, переходящее в хронический нефрит. Обсуждают связь осложнений со стороны мочевыводящих органов с *Y. enterocolitica* "О"3 серовара. Сделано предположение о ведущей роли иммунных комплексов в патогенезе гломерулонефрита [12, 16, 18].

О возможности участия нескольких возбудителей в патогенезе заболеваний щитовидной железы сообщалось в работах, выполненных в скандинавских странах, где в частности описано наличие в сыворотках этих больных агглютининов к *Y. enterocolitica* серовара "О"3. Подобные исследования провели в США [25]. Наблюдения показали, что несмотря на нечастое, по сравнению со Скандинавскими странами, распространение инфекции вызванное *Y. enterocolitica* в США, у больных с заболеваниями щитовидной железы антитела к этому возбудителю встречаются чаще, чем у здоровых лиц.

Противоположные результаты были получены при изучении титров антител к *Y. enterocolitica* серова-

ров "О"3; "О"5; "О"5,27; "О"9 в сыворотках больных, госпитализированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Выраженной связи между поражением щитовидной железы и наличием антител в сыворотке крови больных не обнаружено [24].

Изучая роль иерсиниозной инфекции в патогенезе диффузного токсического зоба было сделано предположение о возможном существовании определенной связи между иерсиниозной инфекцией и появлением клинических признаков диффузного токсического зоба [10]. Об этом свидетельствует высокая частота обнаружения антител к *Y. enterocolitica* (32%), которая значительно превышает частоту обнаружения антител у здоровых людей (4,8%). Существует несколько теоретических объяснений этой взаимосвязи:

1) больные с различными заболеваниями щитовидной железы более склонны к заболеванию иерсиниозом, что подтверждается более частым появлением у них антител к иерсиниозу;

2) иерсиниозная инфекция, клинически выраженная или латентная, приводит к вторичному поражению щитовидной железы путем образования аутоантител;

3) возбудитель иерсиниоза не вызывает первичного или вторичного поражения щитовидной железы, а описанные изменения обусловлены наличием перекрестной реакции между антииерсиниозными антителами и тканевыми компонентами щитовидной железы с одной стороны и антителами к ткани щитовидной железы и иерсиниозами с другой.

Авторы приходят к выводу, что:

- у больных с диффузным токсическим зобом достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявляются диагностически значимые титры антител к *Y. enterocolitica*;

- при диффузном токсическом зобе встречаются антитела к сероварам *Y. enterocolitica* "О"3; "О",630; "О"8; "О"9;

- допускается возможная роль *Y. enterocolitica* как пускового механизма диффузного токсического зоба, что, однако нуждается в дальнейшем изучении.

Нами были бактериологически исследованы 1584 порции feces у больных детей с диареей: лишь у 10 была выделена *Y. enterocolitica*. Учитывая основной алиментарный путь заражения, можно предположить, что большинство детей инфицировалось, находясь на искусственном и смешанном вскармливании.

Наблюдения, проведенные в детской больнице им. Караева, позволяют нам предположить, что у детей до 1 года чаще регистрируется пневмония, чем у детей других возрастов и у взрослых. Так, большинство грудных детей поступали в тяжелом состоянии с ярко выраженной интоксикацией, с диагнозом ОРВИ, пневмония. Преобладала гипертермия (6 чел.), у 3-х - субфебрильная температура и лишь у одного недоношенного ребенка она была в пределах нормы. Нередко в патологический процесс вовлекалась ретикуло-эндотелиальная система, что проявлялось гиперплазией лимфатических узлов (4 чел.), увеличением печени

и селезенки. Поражение респираторного тракта - гиперемия зева, поражение верхних дыхательных путей - отмечалось у всех больных, у некоторых была установлена пневмония (цианоз, одышка, игра крыльев носа и изменения в легких). Из-за раннего возраста больных наличие болей в животе было трудно установить, но у всех детей отмечалась дисфункция желудочно-кишечного тракта, преобладали явления энтерита, у части больных - энтероколита (частота стула не превышала 10 раз в сутки) и еще реже - гастроэнтероколита. Нередко имела тахикардия, небольшие изменения со стороны сердца в виде инфекционного миокардита.

Полиморфная сыпь на общем гиперемированном фоне наблюдалась у одного больного, у другого - мелкоочечная розеолезная сыпь, у двух детей - гепатит с желтушной окраской кожных покровов и слизистых оболочек, с ахоличным калом.

Изменения со стороны периферической крови в основном однотипны, а именно: у всех детей отмечалась анемия, нерезко выраженный лейкоцитоз (лишь у одного больного - лейкопения), ускоренная РОЭ (до 15 мм /ч). Установить диагноз кишечного иерсиниоза нелегко, особенно учитывая, что диарея в наших наблюдениях была обусловлена различными микробными ассоциациями, т. е. у больных имела смешанная инфекция: иерсиния энтероколитика и салмонеллы, протей и золотистый стафилококк. Лишь у трех детей не были обнаружены другие возбудители кишечной инфекции. По данным ряда исследователей Бутянова Н.Т., Дроздова В.Н. (1982) это довольно частое сочетание является причиной тяжелого течения заболевания [3].

В клинике им. Эфендиева на кафедре "детские болезни" мы наблюдали 6 соматических больных с диагнозом: холецистит, гепатохолецистит. Дети - 3 мальчика и 3 девочки были в возрасте от 3,5 до 12 лет. Клиника была характерной для холецистита, с болями при пальпации в эпигастрии и в правом подреберье. У детей отмечалась лихорадка, диспепсические явления. Печень была незначительно увеличена и болезненна. Имелась незначительная желтушность кожных покровов и склер. На основании данных полученных диагностических титров в РНГА с кишечной иерсиниозным эритроцитарным диагностикумом от 1/320 до 1/ 5120 всем детям был поставлен диагноз иерсиниоз.

Некоторые истории болезни представляют несомненный интерес, и мы приводим их ниже.

*Двое детей из одной семьи Ф.-15 лет и Э.-11 лет, из района Азербайджана, поступили в хирургическое отделение больницы №2 им. Эфендиева с острыми болями вокруг пупка и в области аппендикса. Через 2 дня, исключив хирургическое заболевание, дети были переведены в детское соматическое отделение, где у девочки, наряду с болями в животе, появились боли и небольшая припухлость в коленных суставах, а у мальчика, наряду с артралгией, развилась отчетливая картина бронхопневмонии. При лабораторном исследовании была у обоих выделена культура *Yersinia enterocolitica*, а в крови в РНГА выявлены антитела в диагностическом титре 1/400 и 1/800. Получив патогенетическую терапию с выздоровлением были выписаны домой. В дальней-*

шем, в течение 2 лет были под наблюдением. Дети были здоровы, рецидива заболевания не было.

Мальчик 7 лет, из Сумгаита поступил с болями в животе и общим недомоганием. Со слов родителей - перенес ангину. Через несколько дней у него появились боли симметрично в коленных и голеностопных суставах, сопровождаемые небольшой гиперемией и припухлостью. Больной был всесторонне обследован, в том числе и на ревматизм. Бактериологическое исследование показало наличие *Y. enterocolitica*. а в крови в РНГА выявлены антитела в диагностическом титре 1/200. Получив патогенетическую терапию был выписан с выздоровлением. При дальнейшем наблюдении в течение года был здоров, рецидива заболевания не было.

Мальчик 7 лет поступил с болями в животе и неустойчивым стулом. В анамнезе ангина, боли в крупных суставах, общее недомогание, субфебрильная температура, глухость тонов сердца, ЭКГ показало - миокардит. При бактериологическом исследовании изолирована культура *Y. enterocolitica*. а в крови в РНГА выявлены антитела в диагностическом титре 1/400. Получив патогенетическую терапию, выписан домой с выздоровлением. Был здоров весь период наблюдения в течение года, рецидива заболевания не было.

ВЫВОДЫ:

1. Описаны случаи иерсиниоза, клинически проявляющегося в виде правостороннего шейного лимфаденита, глоточного абсцесса, остеомиелита, гематогенного остеоита без предшествующей диареи и каких-либо патологических изменений со стороны кишечника и вызываемых *Y. enterocolitica* сероварианта "О"18 наряду с "О"3, "О"9 и "О"5.

2. Кроме общеизвестных и часто встречаемых форм иерсиниоза, возможны случаи, при которых основным клиническим проявлением бывает менингит. У больных с серозным иерсиниозным менингитом выявляются, обычно (но не всегда), общие для всех форм иерсиниозов симптомы: экзантема, полиаденопатия, артралгии, увеличение печени, иногда боли в животе и жидкий стул. 3. Сообщается о частом вторичном поражении кожи при этом заболевании, которое сочетается с другими признаками иерсиниоза

4. *Y. enterocolitica* способна вызывать эндокардит при явно нормальных аортальном и митральном клапанах у пожилых людей с отсутствием иммунодефицитного состояния.

5. У некоторых больных при иерсиниозе могут быть поражения почек, переходящее в хронический нефрит. Обсуждается связь осложнений со стороны органов мочевого выделения с *Y. enterocolitica* "О"3 серовара. Сделано предположение о ведущей роли иммунных комплексов в патогенезе гломерулонефрита.

6. География редких форм иерсиниозов в Азербайджане чрезвычайно широка. Иерсиниозы встречаются как в городах, так и в сельской местности. Регистрируемые клинические формы иерсиниозов самые разнообразные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байштрук М.Н., Сомов О.Г. Поражение нервной системы при эпидемии псевдотуберкулеза. - Сборник: ДСЛ, 1974; 2. Борисова М.А. Функциональное состояние сердца у больных псевдотуберкулезом. - Клиническая медицина, 1972, N.7, с.122; 3. Бутянов Н.Г., Дроздов В.Н. Клинико-иммунологическая характеристика иерсиниозов у детей раннего возраста. - Тезисы Всесоюз. н-п. конф. "Иерсиниозы - мик-

робиология, эпидемиология, клиника, патогенез, лаб.диагностика", Кемерово, 1989, с.9; 4. Дмитриевский А.М., Довгаль Г.Д. Три случая кожной формы иерсиниоза. - Клиническая медицина, 1983, N.4, с.77-78; 5. Злушко Е.И., Ценева Г.Я. Клинико-эпидемиологическая характеристика группового заболевания псевдотуберкулезом. - Военно-медицинский журнал, 1984, N.1, с.67; 6. Иванис В.А. Значение эластазной активной крови в диагностике нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных иерсиниозом. - В кн.: Тезисы Всесоюз. н-п. конф. "Иерсиниозы-микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, иммунология", 1986, с.173; 7. Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е., Юшук Н.Д. и соавт. Редкие формы иерсиниозов у взрослых. - Клиническая медицина, 1985, N.2, с.110-113; 8. Малый В.Г. Узловатая эритема при псевдотуберкулезной инфекции. - Врач. дело, 1981, N.7, с.106; 9. Орлов О.В. Состояние сердечно-сосудистой системы при ДСЛ. - Воен. мед. журн., 1969, с.65; 10. Попова Т.Н., Погорелова Н.П., Рашевская Е.В. Изучение роли иерсиниозной инфекции в патогенезе диффузного токсического зоба. Каф. терапии №1 Астраханского мед. института и Астраханского Филиала ЦНИИ эпидемиологии Минздрава СССР; 11. Anxolabehre F, Faucqueur B, Proust Y. Гнойный плеврит, вызванный *Y. enterocolitica*. - Med. Et Malad infect., 1983, v.13, N.2, 90-93; РЖБиол., 1983, 8, Ц421; 12. Awunor-Renner C., Lawande R.V. Роль иерсиниоза при хронической почечной патологии в саваннах Нигерии. - Brit.med. J., 1982, v.285, N.6553, p.1464; МРЖ, 1983, P3, 6, №1807; 13. Beurey Y., Weber M., Thanry P. et al. Кожные проявления при иерсиниозе. - Med. Et Malad infect., 1983, v.13, N.1, p.5-9; МРЖ, 1983, P3, 7, Ц434; 14. Blinkhorn R.J., Marino J.A. Латеральный глоточный абсцесс, обусловленный *Y. enterocolitica*. - Amer.J.Med., 1988, v.85, N.6, с.851-852; МРЖ, 1988, P3, №10, №3324; 15. Fich A., Praruck Th., Haroche G. et al. Гематогенный остеоит, обусловленный *Y. enterocolitica*. - Inf. Dis., 1989, v.160, N.3, с.554; МРЖ, 1990, P3, №10, №3325; 16. Forsstrom I., Viander M., Lehtonen A. et al. Инфекция, вызванная *Y. enterocolitica*, осложненная гломерулонефритом. - Scand. I. Dis., 1977, v.9, N.33, p.253-256; МРЖ, 1978, P3, 4, №1099; 17. Frotter I., Dournon E., Verliac F. Необычные проявления иерсиниоза. - Med. Mal. Inf., 1983, v.13, N.1, p.13-17; 18. Korpela M., Mustonen J., Pasternack A. Et al. Изменения в почках и мочевыводящих путях при острой иерсиниозной инфекции. - Acta.med.Scand., 1986, v.220, N.5, p.471-476; МРЖ, 1987, P3, № 10, 3597; 19. Kurou A., Kansouzdou-Kanakoudi, Damelides R. Et al. Остеомиелит, вызванный *Y. enterocolitica* у ребенка с талассемией В. - Acta Microb. Hellenica, 1986, v.31, N.3-4, p.116-122; МРЖ, 1987, P3, №10, №3568; 20. Leighton P.M., Macsween H.M. Иерсиниозные почечные абсцессы, связанные с длительной терапией препаратами железа. - J. Amer. med. Ass., 1987, v.257, N.7, p.964; МРЖ, 1972, P3, №10, №3570; 21. Lewis I., Alexander I. Абсцесс лица, вызванный *Y. enterocolitica*. - Amer.J.clin.path., 1976, v.66, N.6 p.1016-1018; МРЖ, 1977, P3, №8, №2323; 22. Ory J., Pevier J., Boiron I. et al. Системный иерсиниоз, начавшийся с кожной формы. - Press.med., v.17, N.22, p.1156-1157; МРЖ, P3, 1989, №2, №484; 23. Quinsat D., Harle J.R., Fosse T. Et al. Эндокардит, вызванный *Y. enterocolitica* серовара 08. Первый случай в Европе. - Presse med., 1986, v.15, N.10, p.487; МРЖ, 1987, P3, 4, №1257; 24. Shenkman L., Botton E. Антитела к *Y. enterocolitica* при заболеваниях щитовидной железы. - Ann. intern. Med., 1976, v.85, N.6, p.735-739; МРЖ, 1977, P3, 10, 2875; 25. Thomas I.L., Mollaret H.H., Hartmann P. Et al. Антитела к *Y. enterocolitica* и заболевания щитовидной железы. - Med. et malad. Infect., 1983, v.13, N.1, p.10-13; РЖБ, 1983, 7, Ц 435; 26. Watanakunakorn Ch. Острый инфекционный эндокардит, вызванный *Y. enterocolitica*. - Amer. J. Med., 1989, v.86, N.6, p.723-725.

SUMMARY

Seldom forms of diseases, conducted with *Yersinia* family microorganisms
R.Akhmedov, N.Guseynova, A.Faradjev, A.Talibzadeh, N.Ustun

*In the article the authors have shown the results of investigation dedicated to seldom forms of diseases, conducted with *Yersinia* family microorganisms.*

Поступила 22.09.2009

Роль гигиенических и поведенческих факторов в этиологии зубочелюстных аномалий среди детей

И.М.Фарес

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

За последние годы различные исследователи подчеркивают роль гигиены полости рта и ряд поведенческих факторов в развитии зубочелюстных аномалий (ЗЧА) среди детского контингента населения. Ортодонтия - эта часть стоматологической помощи и они подвержена всем общим закономерностям этой науки.

Стоматологическая заболеваемость до сих пор наиболее широко и повсеместно распространена и наносит серьезный ущерб здоровью населения многих стран. В большинстве случаев в основе развития многих стоматологических заболеваний лежит неудовлетворительная гигиена полости рта. Воздействие на зубы и даже их удаление по поводу кариеса, расшатывание корней зубов в результате воспалительных заболеваний в пародонте и другие последствия неудовлетворительной гигиены полости рта в итоге приводит к существенным изменениям и в ортодонтическом статусе.

В связи с тем, что в наших условиях недостаточно изучены роли гигиены полости рта и некоторых поведенческих факторов в развитии ЗЧА у детей мы провели данное исследование и следующей целью.

Цель исследования: Изучить роли гигиены полости рта и вредных привычек в распространенности ЗЧА у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Стоматологические обследования проведены среди детей с разными группами нозоформ ЗЧ (797 человек) И без ЗЧА (571 человек). Для определения гигиенического статуса полости рта использовались индексы гигиены по Федоров-Володкиной и проба Шиллера-Писарева. Поведенческие особенности детей изучались методом анкетирования родителей и их детей.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Состояние гигиены полости рта, согласно результатам использованных проб, оказалось крайне неблагоприятным в

обоих группах детей, но особенно неблагоприятным оно было среди детей с различными группами нозоформ ЗЧА. Так, суммарно, гигиенические пробы оказались неудовлетворительными у детей с ЗЧА в пределах от 48,7±2,8 до 62,1±2,7% (t=3,44; p< 0,001).

Гигиенический статус полости рта оказался неблагоприятным и у значительной части детей без ЗЧА, хотя, как уже было отмечено, его показатели уступали в сравнительном аспекте аналогичным показателям, полученным у детей с ЗЧА. Например, частота неудовлетворительных значений проб Федорова-Володкиной и Шиллера-Писарева среди детей без ЗЧА составила 33,8±2,0 и 34,7±2,0% против 59,6±1,7% (t=9,89; p<0,001) и 50,6±1,8% (t=5,91; p<0,001) у детей с ЗЧА.

Выявлены различия в значениях гигиенических индексов и проб в зависимости от ортодонтического возраста детей. Гигиенический статус более всего неблагоприятен среди детей переходного прикуса с ЗЧА. Так неудовлетворительные значения проб Федорова-Володкиной и Шиллера-Писарева высокие и варьируют среди детей с разными прикусами от 54,8±2,8 до 66,7±2,7%.

При меньших неудовлетворительных значениях гигиенических проб, данная ситуация аналогична и среди детей без ЗЧА. Например, неудовлетворительные значения проб Федорова-Володкиной и Шиллера-Писарева варьируют в пределах от 27,7±3,0 до 40,0±3,2% (t=2,80; p<0,001).

Приведенные данные отражают весьма неблагоприятную качественную сторону гигиенического статуса городских детей, особенно сильно выраженную среди детей с ЗЧА. Однако для конкретизации интенсивности этого статуса необходим и соответствующий количественный анализ. С этой целью мы рассчитали

Таблица 1. Частота неудовлетворительных значений гигиенических индексов и проб среди детей с разными группами нозоформ ЗЧА и без ЗЧА

Индексы, пробы	Частота неудовлетворительных значений индексов и проб					
	Дети с разными группами нозоформ ЗЧА					Дети без ЗЧА (n=571)
	Зубные аномалии (n=314)	Аномалии положений зубов (n=132)	Аномалии зубных дуг (n=108)	Аномалии прикуса (n=243)	Всего (n=797)	
%	%	%	%	%	%	
Федорова-Володкиной	62,1±2,7	56,1±4,3	55,6±4,8	60,1±3,1	59,6±1,7	33,8±2,0
Шиллера-Писарева	48,7±2,8	53,8±4,4	55,6±4,8	49,0±3,2	50,6±1,8	34,7±2,0

Таблица 2. Частота неудовлетворительных значений гигиенических индексов и проб среди детей с ЗЧАи без ЗЧА в зависимости от их ортодонтического возраста

Индексы, пробы	Частота неудовлетворительных значений индексов и проб в зависимости от ортодонтического возраста детей					
	Дети с ЗЧА (n=797)			Дети без ЗЧА (n=571)		
	Молочный прикус (n=167)	Переменный прикус (n=312)	Постоянный прикус (n=318)	Молочный прикус (n=220)	Переменный прикус (n=230)	Постоянный прикус (n=121)
	%	%	%	%	%	%
Федорова-Володкиной	45,5±3,9	66,7±2,7	60,1±2,8	27,7±3,0	40,0±3,2	33,1±4,3
Шиллера-Писарева	46,7±3,9	54,8±2,8	48,4±2,8	30,5±3,1	39,6±3,2	33,1±4,3

среднеарифметические взвешенные значения пробы Шиллера-Писарева, как наиболее достоверно отражающие состояние зубных рядов и пародонта.

Произведенные количественные расчеты позволили еще более достоверно оценить состояние гигиенического статуса детей. Хотя в обеих группах детей показатели гигиенического статуса оказались очень неудовлетворительными, но четко выявлялось, они более выражены среди детей с ЗЧА, нежели среди детей без этих аномалий. Устанавливалась достоверная разница в показателях пробы Шиллера-Писарева - соответственно 3,71±0,12 и 3,06±0,12 баллов (t=3,82; p<0,001).

При существующих более низких значениях гигиенического статуса среди детей без ЗЧА, по сравнению с детьми с ЗЧА, в обеих группах детей среднеарифметическое значение гигиенической пробы изменяется с возрастом. Среди детей переменного прикуса без ЗЧА ее среднее значение составляет 3,48±0,15 баллов, среди детей с ЗЧА - 4,13±0,14 баллов. В этих же группах детей, но постоянного прикуса эти значения снижаются соответственно до 3,19±0,13 (t=1,45; p>0,05) и 3,84±0,12 (t=1,61; p>0,05) баллов, а среди детей молочного прикуса - до 2,51±0,12 (t=3,78; p<0,001) и 3,16±0,11 (t=4,25; p<0,001) баллов.

Таким образом неудовлетворительное состояние гигиены полости рта является не только ведущим механизмом развития стоматологической заболеваемости, но создает реальные предпосылки для развития всех известных групп нозоформ ЗЧА. Что же касается неблагоприятного статуса детей обеих групп разного ортодонтического возраста, то он связан, во-первых, с тем, что приучить детей к соблюдению нормативов соблюдения гигиены полости рта очень сложно. Во-вторых, в возрасте молочного прикуса постановка гигиенических индексов и проб и их результативность весьма затруднена. Намного легче этот процесс среди детей переменного возраста, которые также не соблюдают гигиену полости рта, и поэтому у них выявлены наиболее неблагоприятные значения гигиенического статуса. В то же время дети постоянного прикуса в большей степени соблюдают гигиену полости рта, в связи с чем у них значения гигиенического статуса бо-

лее благополучные.

Анкетирование детей и их родителей позволило выявить еще один фактор, создающий условия для развития ЗЧА - это поведенческие особенности детей. В частности, среди детей достаточно широко распространены разные вредные привычки, оказывающие негативное воздействие на зубные ряды, но их частота больше среди детей с ЗЧА, нежели среди детей без ЗЧА.

Согласно нашим данным среди детей с ЗЧА преобладают такие вредные привычки, как жевание твердых предметов (кончиков карандашей и ручек и прочее) и покусывание ногтей, выявляемость которых составляет соответственно 30,6±1,6 и 30,9±1,6% (t=0,13; p>0,05). Выявляемость остальных вредных привычек, достоверно ниже (t=4,84; p<0,001) и варьирует в пределах от 16,6±1,3 до 20,3±1,4% (t=1,94; p>0,05).

Действительно, постоянное жевание твердых предметов и покусывание ногтей оказывают неадекватные непищевые нагрузки на зубные ряды и могут привести к их аномальным деформациям. Не случайно, эти привычки наблюдаются среди детей с аномалиями положений зубов и аномалиями прикуса - от 43,9±4,3 до 49,0±3,2% (t=0,95; p>0,05). В то же время, выявляемость этих привычек, как и всех остальных, среди детей с зубными аномалиями и аномалиями зубных дуг меньше (t=4,69; p<0,001) - от 8,6±1,6 до 21,0±2,3% (t=4,43; p<0,001).

В таких же пределах, как среди детей с зубными аномалиями и аномалиями зубных дуг, варьирует выявляемость вредных привычек среди детей без ЗЧА - от 9,3±1,2 до 17,7±1,6% (t=4,20; p<0,001). То есть этиологическая зависимость вредных привычек не столь велика, но их выявляемость среди детей, у которых в период проведения работы ЗЧА отсутствовали, могут привести к развитию аномалий положений зубов и аномалий прикуса.

В последние годы опубликованы сообщения, согласно которым консистенция пищи может привести к развитию ЗЧА, особенно среди детей разного ортодонтического возраста. Результаты анкетирования детей и их родителей позволили внести ясность в дан-

ный вопрос. В зависимости от частоты употребления твердой пищи все полученные ответы сгруппировали по 3 градациям: редко, умеренно и часто.

Согласно нашим исследованиям установлена безусловность деформирующего воздействия на зубные ряды частого употребления детьми твердой пищи. Так, 51,4±3,4% детей с молочным прикусом употребляют твердую пищу редко, что и обусловлено возрастными физиологическими их особенностями. С повышением возраста этот показатель последовательно уменьшается и среди детей с переменным прикусом он составляет 29,1±3,0% ($t=4,92$; $p<0,001$), а среди детей с постоянным прикусом всего 18,2±3,5% ($t=2,36$; $p<0,005$), т.е. чем старше возраст детей, тем больше места в их рационе питания занимает твердая пища. Например, если среди детей с молочным прикусом частота употребления твердой пищи составляет всего 10,9±2,1%, то среди детей с переменным прикусом она возрастает до 33,5±3,1% ($t=6,04$; $p<0,001$), а среди детей с постоянным прикусом достигает 53,7±4,6% ($t=3,64$; $p<0,001$).

Совершенно иная картина наблюдалась среди детей с ЗЧА, в рационе питания которых во всех возрастных группах твердая пища занимает значительный удельный вес. Даже среди детей с молочным прикусом его удельный вес составляет 32,9±3,6% против 10,9±2,1% контрольной группы ($t=5,28$; $p<0,001$), т.е. в 3 раза выше. Еще более высок удельный вес твердой пищи в рационе питания детей с переменным прикусом - 52,9±2,8% ($t=4,39$; $p<0,001$) против 33,5±3,1% контрольной группы ($t=4,64$; $p<0,001$). Лишь среди детей с постоянным прикусом в обеих группах показатели выравниваются и составляют соответственно 52,5±2,8 и 53,7±4,6% ($t=0,22$; $p>0,05$), т.е. развитие ЗЧА среди детей с переменным и особенно молочными прикусами нередко связаны с частым употреблением твердой пищи.

Сочетанное проведение ортодонтического и проспективного обследования детей выявило этиоло-

гическую значимость ряда гигиенических и поведенческих факторов в развитии ЗЧА. Среди них в первую очередь выделяются крайне неблагоприятное состояние гигиены полости рта, особенно среди детей переходного прикуса, высокая частота ортодонтических вредных привычек и значительный удельный вес в рационе питания твердой пищи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. - М. Медицина, 2001, 184 с.;
2. Гараев З.И. Зубочелюстные аномалии и кровнородственные браки. - Стоматология, М., 1999, N.5, с.50-52;
3. Персин Л.С. Этиология зубочелюстных аномалий и методы их лечения. М., 2001, 123 с.;
4. Схарова Э.Б. Эффективность комплексной профилактики зубочелюстных аномалий у школьников. - Приоритеты проф. стом. забол. в условиях Сибири. Тюмень, 2007, с.64-66;
5. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии. - М., 1999, 798 с.

SUMMARY

The role of hygienic and behavioral factors in the etiology of ortho-facial anomalies among children I. Fares

For the studying of hygienic and habitus measures in the etiology of ortho-facial anomalies (OFA) among the children was investigated 797 persons with OFA and 571 persons without this. The hygienic status estimated by Fedorov-Volodkin indexes and Siller-Pisarev probe. The habits conditions of children is studied by the method of parent's and child's card. The results of investigations shows that among the children with OFA the index of hygiene and Siller-Pisarev probe more worse than at the children without OFA. The hygienic status is not good in the children with mix occlusion and OFA. The studying of habitus features that form the environment for development of OFA shows that some undesirable habits (chewing of hard subchect) meet in many cases among the children with OFA.

Поступила 25.09.2009

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Полипы толстого кишечника с точки зрения диагностики и лечения посредством колоноскопии

К.Р.Юсиф-заде, Г.А.Аскерова, М.Ф.Алиева, Г.И.Юзбашиев
Центральная больница нефтянников, г.Баку

Полип - доброкачественное опухолевидное образование, свисающая со стенок полого органа в его просвет. Они могут обнаруживаться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

Этиология полипов прямой и ободочной кишки не выяснена. Работы, в которых изучена вирусная природа этих заболеваний, имеют теоретический характер. Увеличение частоты появления доброкачественных опухолей толстой кишки связывают с влиянием окружающей среды (мегаполисы, наличие крупных производств), уменьшением физической активности. Важным фактором, влияющим на увеличение частоты развития заболевания толстой кишки, многие исследователи считают изменение характера питания населения в условиях индустриализации.

Установлено, что основной особенностью питания жителей экономически развитых стран является преобладание в рационе высококалорийных продуктов с большим содержанием животных жиров при небольшом количестве клетчатки. Все это приводит к тому, что в толстую кишку попадает химус, содержащий мало клетчатки, что сказывается на снижении моторной активности кишки, и большое количество желчных кислот, которые, как установлено, в процессе пищеварения превращаются в вещества, оказывающие канцерогенное влияние на слизистую оболочку. Снижение скорости прохождения химуса по кишке создает более длительный контакт канцерогенов и слизистой. Все это вызывает нарушение микробного пейзажа, что в свою очередь изменяет состав ферментов микробного происхождения [1].

Некоторые исследователи установили определенную зависимость между частотой обнаружения аденом и мужским полом умерших, а также такими заболеваниями, как атеросклероз, злокачественные опухоли, дивертикулез и другие заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические неспецифические заболевания легких.

Определяются 2 основных вида полипов: полипы на ножке и полипы на широком основании.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей, доброкачественные новообразования толстой кишки представлены следующим образом.

I. Аденома:

- а) тубулярная (аденоматозный полип),
- б) ворсинчатая,
- в) тубулярно-ворсинчатая.

II. Аденоматоз (аденоматозный полипоз кишечника).

III. Опухолеподобные поражения.

1. Гамартомы:

- а) полип Пейтца-Егерса и полипоз;
- б) ювенильный полип и полипоз.

3. Гетеротопии.

4. Гиперпластический (метапластический) полип.

5. Доброкачественный лимфоидный полип и полипоз.

6. Воспалительный полип.

7. Глубокий кистозный колит.

Эндометриоз.

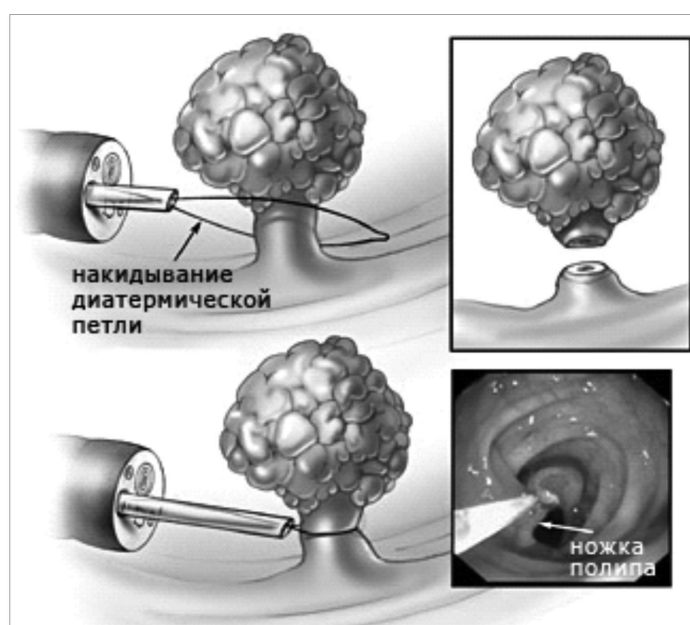


Рис. Техническое удаление полипа на ножке

По клинической картине все доброкачественные опухоли толстой кишки можно разделить на две основные группы: эпителиальные опухоли, встречающиеся чаще всего (92 %) и представляющие наибольшую опасность роста и малигнизации, и редкие новообразования, частота отдельных форм которых колеблется в пределах 0,2-3,5 % (в целом 8 %), вероятность их малигнизации мала, кроме меланомы и карциноида.

Важное клиническое значение имеет подразделение эпителиальных опухолей по гистологическому строению, величине и фактору множественности.

По гистологическому строению полипы подразделяются на:

- гиперпластические
- железистые
- железисто-ворсинчатые
- ворсинчатые.

От величины доброкачественного новообразования зависит вероятность его малигнизации: чем больше размер доброкачественной опухоли, тем выше вероятность ее малигнизации.

По фактору множественности эпителиальные опухоли делят на:

1. одиночные;
2. множественные:
 - групповые;
 - рассеянные.
3. диффузный (семейный) полипоз.

Фактор множественности имеет важное значение в прогнозе заболевания - одиночные полипы редко малигнизируются (1-4%) и имеют более благоприятный прогноз. Множественные полипы могут располагаться в одном из отделов толстой кишки компактно или обнаруживаются по 1-2 и более в каждом отделе (рассеянные), малигнизируются до 20%.

Колоректальные полипы в большинстве случаев асимптоматичны [4, 5, 9]. Чаще всего, они обнаруживаются во время обследования по поводу кишечных или неспецифических абдоминальных жалоб или во время скрининг эндоскопии.

Колоноскопия является самым информативным методом диагностики заболеваний толстой кишки. Этот метод позволяет обследовать все отделы толстого кишечника, от прямой до слепой кишки. Перед колоноскопией обязательно проводится очищение кишечника с помощью слабительных средств и очистительных клизм. Показанием к колоноскопии являются кишечные кровотечения, воспалительные заболевания толстого кишечника (язвенный колит, болезнь

Крона), инородные тела толстого кишечника, выявление таких изменений как дефект наполнения или стриктуры при ирригоскопии и т.д [2, 7]. В том числе во время колоноскопии производятся такие терапевтические процедуры как полипэктомия (рис.), остановка кровотечения с помощью коагуляции, склеротерапии, наложения клипов и др., извлечение инородных тел толстого кишечника и т.д.

Удаление премалигнантных полипов с помощью эндоскопической полипэктомии повлияла на частоту заболевания и смерти от колоректального рака [3].

Основными осложнениями эндоскопической полипэктомии являются перфорация кишечника (0,04-2,1%) (6), кровотечение (1,5%) и постполипэктомический синдром (1%) [10].

Полипэктомия должна производиться опытными специалистами в центрах с достаточным оснащением для проведения этой процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giovanucci E, Stampfer MJ, Colditz G, et al. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. J Natl Cancer Inst 1992;84:91;
2. Lambert R. editor. European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy: Colonoscopy [special section]. Endoscopy 1999; 31:627-83;
3. Meinhard Classen, M.D.; G.N.J. Tytgat, M.D.; and C.J.Lightdale, M.D. Gastroenterological Endoscopy. Colonoscopy polypectomy. 2002.135-136;
4. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender and family history. Am J Gastroenterol 1993; 88:825;
5. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. Am J Gastroenterol 1995; 90:353;
6. Shinya H. Complications: prevention and management. In Shinya H, editor. Colonoscopy: diagnostic and treatment of colonic diseases. New York: Igaku-Shoin, 1982: 199-208;
7. Tadataka Yamada, M.D. David H. Alpers, M.D., Chung Owyang, M.D. et al. Textbook of Gastroenterology. 2003.1883-1886;
8. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ et al.Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med 1993; 329: 1977-8;
9. Welch CE. Polyps and cancer of the colon. Am J Surg 1979; 138:625;
10. Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. J Clin Gastroenterol 1992; 15: 347-51.

SUMMARY

Polyps of large bowel in point of view: made a diagnose and treated by colonoscopy
K.Yusif-zade, G.Askerova, M.Aliyeva, G.Yuzbashiye

Polyps are benign tumoral masses, which are growing from the bowel walls. There is international classification of polyps in gastroenterology. Polyps may appear in all parts of small and large intestines. Polyps may diagnosed by colonoscopic examination. The main method of treatment of large bowel polyps is colonoscopic polypectomies.

Поступила 29.09.2009

Устойчивый терапевтический эффект после лечения больных хроническим гепатитом С пегинтроном, вводимым в рациональном режиме

М.К.Мамедов, Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева, С.М.Сафарова

Национальный центр онкологии, Центральная больница нефтянников, Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку

Как известно, применение препаратов пегилированных рекомбинантных альфа-интерферонов (ИФН) расширило возможности, повысило эффективность и улучшило переносимость этиотропной терапии больных хроническим гепатитом С (ХГС) и легло в основу стандарта терапии ХГС, официально признанного консенсусными документами гепатологических научных обществ Европы и США [1, 3].

Хотя рандомизированные исследования по сравнению терапевтической эффективности двух представленных ныне на фармацевтическом рынке препаратов этого типа - пегасиса и пегинтрона все еще не проведены, пегасис выгодно отличается от пегинтрона (ПИ) рядом особенностей, обеспечивающих первому ряд несомненных преимуществ перед последним, по меньшей мере, в отношении ряда фармакокинетических характеристик, обусловленных особенностями химической структуры этих лекарственных препаратов.

Не детализируя сравнение этих характеристик пегасиса и ПИ, обстоятельно изложенных в ряде публикаций [5, 7, 8], лишь отметим, что однократное введение пегасиса обеспечивает сохранение ИФН в крови в терапевтической концентрации около 7 суток, в то время как после однократного введения ПИ в дозе 100 мг терапевтическая концентрация ПИ сохраняется на протяжении не более, чем в течение 4 суток. Данная закономерность была выявлена и в нашем собственном наблюдении, проведенном на нескольких здоровых лицах и больных ХГС [4].

Это означает, что после однократного введения ПИ концентрация ИФН в крови на протяжении, по крайней мере, второй половины недели не будет соответствовать терапевтически целесообразному уровню, что может снизить конечную эффективность терапии.

Очевидно, что добиться сохранения уровня ИФН в крови на протяжении всей недели можно путем введения ПИ в режиме "дважды в неделю". Учитывая имеющиеся в литературе рекомендации о целесообразности применения ПИ для лечения больных ХГС именно в таком режиме введения [1, 6], мы использовали этот режим для лечения нескольких больных ХГС, находившихся по нашим наблюдением на протяжении последних 3 лет.

В частности, такой режим введения ПИ был использован нами для лечения 4 пациентов (трех муж-

чин и женщины) с ХГС, вызванным вирусом, относящимся к генотипу 1b и не имевших существенных противопоказаний для назначения комбинированной противовирусной терапии. Результаты лечения этих больных и последующего наблюдения за ними (двое из них наблюдались в течение 1,5 лет, один - более года) были ранее представлены в нашем сообщении [2].

В настоящем сообщении мы охарактеризуем результаты дальнейшего наблюдения за этими больными, а также результаты лечения и последующего (более, чем годового) наблюдения еще за 5 другими больными ХГС. Все эти данные мы представляем в едином комплексе.

Итак, под нашим наблюдением комбинированную противовирусную терапию получили 9 пациентов, у которых ХГС был вызван вирусом, относящимся к генотипу 1b.

Из числа этих пациентов 7 ранее получали противовирусную терапию, которая однако не обеспечивала должного эффекта: у 4 пациентов лечение не привело к развитию достоверного вирусологического и биохимического "ответов", а у 3 других пациентов на протяжении года после завершения эффективной терапии (оценной по непосредственному результату) развился рецидив заболевания.

Двое из 9 пациентов ранее противовирусного лечения не получали и не имели достаточного числа предикторов успешной терапии.

Все больные получали ПИ в разовой дозе 100 мг дважды в неделю и рабавирин, в дозе, соответствующей массе их тела. Лечение у всех больных продолжалось 48 недель. Помимо противовирусных препаратов все больные, не имевшие соответствующих противопоказаний, на протяжении всего курса лечения ежедневно принимали урсодезоксихолевую кислоты вточной дозе 500 или 750 мг.

Мониторинг результатов лечения включал ежемесячное определение активности "печеночных" ферментов и еще кварталное определение вирусной нагрузки, а также постоянный контроль картины периферической крови.

На протяжении всего периода введения лекарственных препаратов ни у одного из пациентов не было отмечено появлений побочных эффектов, выходящих за пределы перечня побочных эффектов, обычно отмечаемых у пациентов, получающих инъекции пегилированных препаратов ИФН.

Во всех случаях лечение проходило без осложнений (только у 1 пациента развилась лейкопения, потребовавшая коррекции препаратом G-CSF) и завершилось получением полного терапевтического эффекта, зарегистрированного спустя месяц после окончания терапии.

Дальнейшее наблюдение за этими пациентами велось на протяжении 36 месяцев и включало ежеквартальное исследование их крови на наличие вирусной РНК и для определения активности печеночных ферментов: аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы.

К моменту завершения наблюдения оставались здоровыми 2 пациента. Наблюдение продолжается: 30 месяцев - за 1 пациентом, 27 месяцев - за 1 пациентом, 24 месяца - за 2 пациентами и 18 месяцев - за 2 пациентами. Наблюдение лишь за одним из пациентов было прекращено спустя 5 месяцев после окончания лечения, когда у него были выявлены лабораторные признаки развития рецидива. Этот пациент относился к группе, ранее безуспешно лечившихся препаратом пегилированного интерферона (также пегинтроном).

Итак, судя по представленным выше результатам, введение ПИ в рационализированном режиме "дважды в неделю" обеспечило получение полного и устойчивого терапевтического эффекта у 8 из 9 (88,9%) пациентов, который сохранился у 6 из 8 (75%) из них более двух лет.

Учитывая, что 5 из 7 пациентов, получивших такое лечение ранее безуспешно получили интерферонотерапию и, в том числе, пегасисом и ПИ, можно предположить, что данный режим введения ПИ способен обеспечить более высокую эффективность комбинированной терапии, нежели введение ПИ в режиме "раз в неделю" и, возможно, нежели введение пегасиса в том же режиме.

Это позволяет рекомендовать испытанный нами режим введения ПИ для проведения повторного противовирусного лечения у больных ХГС, ранее "не ответивших" на интерферонотерапию, а также для лечения больных с недостаточным числом предикторов хорошей "курабельности". Разумеется, что данный вывод является лишь предварительным, и эффективность испытанного нами режима введения данного лекарственного препарата должна получить подтвержде-

ние в масштабном рандомизированном наблюдении.

Более того, поскольку одним из важнейших факторов, предопределяющих эффективность противовирусного лечения больных ХГС является концентрация ИФН в крови, приведенные выше результаты косвенно указывают на целесообразность специального изучения возможности эскалации дозы циркулирующего в крови ИФН путем использования описанного выше режима и при применении с указанной целью пегасиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, с.113-127;
2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Эффективность пегинтрона, использованного в рациональном режиме введения для лечения больных хроническим гепатитом С. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.166-168;
3. Никитин И.Г. Пегилированные альфа-интерфероны - новый подход в лечении хронического гепатита С. - Медицинская кафедра, 2003, N.1, с.41-50;
4. Оруджли Р.Н., Мамедова С.М., Кадырова А.А. и др. Особенности элиминации альфа-интерферона после введения пегилированных препаратов интерферона. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, N.2, с.115-117;
5. Forlano A., Lucia M, Milova I. Concerning pharmacokinetics of pegilated interferon-alpha. - Biomedicine, 2003, N.1, p.30-32;
6. Formann E., Jessner W., Bennet L., Ferenci P. Twice-weekly administration of peginterferon-a2b improve viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1. - J. Viral hepatitis, 2003, v.10, p.271-276;
7. Jessner W., Stauber R., Hackl F. et al. Early viral kinetics on treatment with pegilated interferon-a2a in chronic hepatitis C genotype 1. - J. Viral hepatitis, 2003, N.10, p.37-42;
8. Pegilated recombinant interferons: pharmacokinetics, activity and side effects. Eds. A.Newwill et al. London: MTP Press, 2003, 322 p.

SUMMARY

Sustained therapeutic effect after chronic hepatitis C patients treatment with pegintron administrated rationaled regime

M.Mamedov, K.Akhmedbeylee, A.Dadasheva, S.Safarova

The communication contains data obtain in the clinical trial when pegintron (pegilated interferon alpha2b) in treatment 9 chronic hepatitis C patients who has been administrated in regime "twice per week". Results of the trial demonstrated high enough effectivity of this regime application in treatment patients including patients belonged to non-responded previous interferotherapy.

Поступила 30.09.2009

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 150-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ТЕОРИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ

В этом году исполняется 200 лет со дня рождения великого английского ученого-биолога Чарльза Роберта Дарвина (1809-1882 гг) и одновременно 150 лет со дня первой публикации его всемирно известной книги "Происхождение видов путем естественного отбора или сохранение благоприятствуемых рас в борьбе за жизнь", содержащей основы разработанного Дарвиным учения об эволюции живых существ.

Значение этого учения для биологии настолько велико, что еще в XIX в оно по праву было отнесено к числу самых важных достижений науки, а сегодня считается одним из важнейших разделов современной биологии. Именно эти оценки побудили нас посвятить этой знаменательной дате настоящий небольшой очерк, в котором мы вспомним о том, как это учение возникло.

Ч. Дарвин закончил Христианский колледж в Кембриджском университете, но не пожелав избрать карьеру священника и в 1831 г был принят в качестве натуралиста на корабль "Бигль", отправлявшийся в кругосветное путешествие. Проведя 5 лет в экспедиции молодой исследователь увидел самые отдаленные уголки планеты - Южную Америку, Фолклендские и Галапагосские острова, Австралию, острова Индийского океана.

За эти годы он осуществлял тщательный сбор биологических и геологических образцов. Во время путешествия он периодически посылал в Кембридж образцы флоры и фауны, писал своему учителю профессору ботаники Кембриджского университета Джону Генсло, который помогал ему советами и представлял его находки в британские научные общества - Дарвин отослал в Англию более 529 видов и 3907 образцов (многие из них и сейчас хранятся в музейной коллекции Кембриджского университета). В итоге ко времени возвращения в Англию он уже был известен в научных кругах.

Ученый вел систематические записи о результатах своих наблюдений за живыми существами, живших в регионах, в которые заходил корабль и к завершению экспедиции имел в своем распоряжении немалый по объему фактический и весьма интересный материал.

Вернувшись в Англию Дарвин обрабатывает образцы и изучает свои путевые заметки. Часть этих данных, касающихся геологии и, в основном, систематики членистоногих, которыми он занимался непосредственно, он опубликовал после возвращения.

Заметим, что занимаясь членистоногими, он вскоре снискал себе известность как крупный специалист в этой области биологии и даже получив медаль Королевского общества за работу по систематике усюногих раков.

Однако часть своих наблюдений, касавшихся многообразия видов живых существ и их изменчивости, впоследствии ставших фактологической основой разработанной им теории, он нигде не публиковал, хотя размышления над ними не прекращались.

В частности, Дарвин обратил внимание на несколько необычных фактов. Во-первых, он заметил, что близкородственные виды в различных частях Галапагосских островов имели хотя несущественные, но тем не менее, очевидные внешние отличия. Во-вторых, по мере продвижения вглубь материковой части Южной Америки территорию населяли разные популяции близких видов. Еще одним ключевым фактом стала находка ископаемых останков древних животных, которые были покрыты панцирем, очень напоминающим панцирь современных броненосцев.

Пытаясь объяснить причины этих явления, Дарвин предположил, что биологические виды со временем способны меняться. Но оставалось неясным, каким образом небольшие изменения могут приводить к появлению тысяч разновидностей живых существ, обитающих на планете?

В 1838 г он познакомился с нашумевшим трактатом английского экономиста Томаса Мальтуса "Опыт о законе народонаселения", изданным еще в начале XIX в, в котором содержался постулат о том, что в обществе происходит постоянная борьба его членов за существование, поскольку численность населения растет в геометрической прогрессии, а материальные ресурсы - лишь в арифметической. В конце концов ресурсы истощатся, если не будет голода, болезней и войн.

Сопоставив свои размышления с позицией Мальтуса, Дарвин пришел к выводу о том, что эта позиция большей подходит к биологическим явлениям, нежели к социальным. Он увидел, что объяснить эволюцию биологических видов очень легко, приняв положение Мальтуса о конкуренции: в борьбе за существование в природе выживают лучшие из лучших, наиболее приспособленные к среде. Из этого вытекал вывод о том, что существующая ныне природа - не неизменная гармония со дня сотворения, а виды могли и могут сменять друг друга и уходить в небытие.

Исходя из этого заключил, что определенные изменения должны обеспечивать живым существам некие преимущества, которые позволят их носителям лучше приспособляться к среде обитания, а выжившие особи смогут передать новый признак своим потомкам, и таким образом он наследственно закрепится в популяции. Как известно, выживание и преимущественное размножение наиболее приспособленных особей Дарвин, впоследствии назвал естественным отбором.

С этого времени он начал работать над теорией эволюции, не публикуя, однако, никаких материалов, вероятно, опасаясь осуждения церкви (последнее, как показало время, имело под собой реальные основания).

За десять последующих лет им были написаны около полутора тысяч страниц, посвященных изложению его теории. Однако, в мае 1858 г он получил письмо и рукопись статьи от Альфреда Рассела Уоллеса, работавшего в Индонезии и малоизвестного тогда зоолога, который пришел к тем же выводам, что и Дарвин. Уоллес просил у Дарвина содействия с публикацией в лондонском журнале своей статьи под названием "О стремлении разновидностей к неограниченному отклонению от первоначального типа".

Это письмо побудило Дарвина не только ускорить работу над книгой, но и написать статью о своих выводах и направить ее для публикации вместо со статьей Уоллеса в Линнеевское общество в Лондон - 1 июня 1858 г на заседании этого Общества были представлены обе этих статьи, вскоре напечатанные в одном журнале.

Уже через год Дарвин завершил работу над книгой и 24 ноября 1859 г книга впервые вышла в свет тиражом всего 1250 экземпляров, который был раскуплен за несколько дней. Через 2 месяца книга была напечатана вновь.

С легкой руки друга Дарвина Томаса Гексли, эволюционная теория стала называться "дарвинизмом". При этом Уоллес признавался (и в том числе самим Дарвиным) как равноправный соавтор этой теории, хотя сам Уоллес не претендовал на приоритет и добровольно отдав пальму первенства маститому ученому. Здесь же заметим, что вопрос о том насколько концепция Дарвина была сформирована им до получения статьи от Уоллеса все еще окончательно не решен и некоторые авторы до сих пор называют эволюционное учение концепцией теорией Дарвина-Уоллеса.

Не вдаваясь в детали самой теории и не приводя подтверждающие ее обоснованность факты, мы лишь изложим суть взглядов Дарвина на эволюцию живых существ.

Дарвин полагал, что у всех живых существ случайным образом возникают различные изменения. Благодаря лишь некоторым из этих изменений особь лучше остальных адаптируется к окружающим условиям и, побеждая в борьбе за существование других особей, выживает и оставляет потомство. Ее потомки также будут нести "полезное для выживания" изменение, так что у них шансов размножиться будет боль-

ше, чем у других сородичей. В итоге все сообщество рано или поздно приобретет это изменение. И именно так, постепенно, из обезьяноподобного предка развился человек, как вид *Homo sapiens*.

Следует подчеркнуть, что историческая заслуга Дарвина состоит не в том, что он выдвинул принцип органической эволюции (об этом писали в течение тысячелетий от древнеиндийских и античных материалов до французских трансформистов второй половины XVIII - начала XIX в.), а в том, что он, вместе с А.Уоллесом, увидел движущий фактор эволюции - естественный отбор.

Признание теории происходило постепенно и довольно медленно - многие ученые и, главное, церковь долго отказывались принять ее даже в качестве научной концепции. Но время многое расставило по своим местам и сегодня большинство биологов не только признает ее но и активно использует в качестве весьма удобного и почти универсального "инструмента" научного познания практически во всех областях биологии, сельского хозяйства и, даже медицины.

Со времени издания "Происхождения видов" прошло полтора столетия. За это время выполнено бесконечно большое число исследований, показывающих правоту великого учёного относительно роли естественного отбора и изменчивости в эволюционном процессе живого мира. Сегодня теория Дарвина, дополненная современными генетическими знаниями, называется синтетической теорией эволюции и по-прежнему сохраняет в себе основные положения, разработанные Дарвиным. Между прочим, сейчас очевидно, что многие из возникших во второй половине XX в "недарвиновских" теорий эволюции, не противоречат дарвиновской, а лишь дополняют ее.

Все это позволяет говорить о том, что эволюционная теория, ныне уже принятая мировым научным сообществом, корне изменила не только научное, но и общественное мировоззрение представителей европейской и мировой культуры.

В то же время дискуссии вокруг нее продолжают до сих пор. Но число сторонников этой теории сегодня несоизмеримо меньше ее критиков. Так, накануне юбилея Дарвина теорию эволюции признал даже Ватикан. Глава папского совета по культуре архиепископ Дж. Равази заявил, что теория Дарвина не противоречит библейской версии сотворения мира и живых организмов и Ватикан вообще никогда официально не порицал теорию эволюции. Более того, он отметил, что католическая церковь обнаружила истоки эволюционной теории в текстах святого Августина и Фомы Аквинского.

И можно не сомневаться, что эволюционная теория еще не раз покажет свою жизнеспособность и останется ценной частью идеологии современной биологической науки.

Т.И.Молчанова
Научный центр проблем экологии РАЕН,
г.Москва